

RESULT LIST

0 results found in the Worldwide database for:

jp217071 as the publication, application, priority or NPL reference number

Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

④ 公開特許公報 (A) 平2-17071

⑤ Int. Cl.³

識別記号

庁内整理番号

⑥ 公開 平成2年(1990)1月22日

A 61 L 15/44

8779-4C A 61 L 15/03

7603-4C A 61 F 5/43

※

審査請求 未請求 請求項の数 104 (全36頁)

⑦ 発明の名称 感染抵抗性組成物、医療機器及び表面並びに感染抵抗性組成物、医療機器及び表面の調整、使用方法

⑧ 特 願 平1-33513

⑨ 出 願 平1(1989)2月13日

優先権主張 ⑩ 1988年10月14日 ⑪ 米国 (U S) ⑫ 53,189

⑬ 発 明 者 チャールズ エル フ アメリカ合衆国 10023 ニューヨーク州 ニューヨーク
オブクス ジュニア ウェスト エンド アヴェニュー 290 井 4 C
⑭ 出 願 人 ザ トラスティーズ アメリカ合衆国 10032 ニューヨーク州 ニューヨーク
オブ コロンビア ユ ウェスト 168番 ストリート 630
ニバーシティー イン
ザ シティ オブ
ニューヨーク

⑮ 代 理 人 弁理士 三 澤 正 義
最終頁に続く

明細書の巻首

全文訂正明細書

1. 発明の名称

感染抵抗性組成物、医療機器及び
表面並びに感染抵抗性組成物、
医療機器及び表面の調整、使用方法

2. 特許請求の範囲

- (1) 生医学的ポリウレタンと、生医学的シリコンと生体で分解可能なポリマーとこれらの混合物とから成る群から選択されるマトリックス形成用重合材料を最低1層の溶媒に分散することによって塗料ビヒクルを製造し、最低1層の抗菌剤をその塗料ビヒクルに押入して塗料組成物を形成し、表面に塗料組成物を塗布し、塗料を乾かす段階から成る感染抵抗性の製法。
- (2) マトリックス形成用重合材料が生医学的ポリウレタンである請求項1に記載の方法。
- (3) マトリックス形成用重合材料が生医学的シリコンと生体内で分解可能なポリマーとの混合物である請求項1に記載の方法。
- (4) 生体内で分解可能なポリマーがポリ乳酸で

ある請求項3に記載の方法。

(5) マトリックス形成用重合材料が生医学的シリコンと生医学的ポリウレタンとの混合物である請求項1に記載の方法。

(6) 溶媒が酢酸、メチルアセテート、ジメチルアセタミド、エチルアセテート、ヘキサン、テトラヒドロフラン、アルコール、水、N-エチル-2-ピロリドン、N-(2-ヒドロキシエチル)-2-ピロリドン、N-シクロヘキシル-2-ピロリドン及びこれらの組合せから成る群から選択される請求項1に記載の方法。

(7) 抗菌剤が銀とその塩、ピグアニド、ポリミキシン、テトラサイクリン、例えばトブラマイシン及びゲンタマイシンのようなアミノグリコシド、リファンピシン、バシラシリン、ネオマイシン、クロラムフェニコール、ミコナゾール、例えばオキソリニン酸、ノルフロキサシン、ナリジキシン酸、ペフロキサシン、エノキサシン及びシプロフロキサシンのようなキノロン類、例えばオキサシリン及びピバシリンのようなペニシリン類、ノノ

マシノール9、フシジン酸、セファロスポリン及びこれらの組合せから成る群から選択される請求項1に記載の方法。

(8) 上記炭塩が酢酸塩、安息香酸塩、炭酸塩、氏素酸塩、沃化塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、酢酸塩、酸化銅、パルミチン酸銅、プロテイン銅及びスルファダイアジン銅から成る群から選択される請求項7に記載の方法。

(9) ビグアニドがクロルヘキシジン塩であり、クロルヘキシジンアセテート、クロルヘキシジングルコネート、クロルヘキシジン塩酸及びクロルヘキシジン硫酸から成る群から選択される請求項7に記載の方法。

(10) 抗菌剤が銀塩とビグアニドとの組合せである請求項7に記載の方法。

(11) ビグアニドがクロルヘキシジンの塩である請求項10に記載の方法。

(12) 抗菌剤がスルファダイアジン銅とクロルヘキシジンの塩との組合せである請求項7に記載の方法。

(21) 生医学的ポリウレタンを(このための)溶媒に分散させ最低1種類の抗菌剤をこの中に加えることによって第1の塗料ビヒクルをつくり、生医学的シリコンを(このための)溶媒に分散させることによって第2の塗料ビヒクルをつくり、第1の塗料ビヒクルを表面に塗布し、粘着性の第1の塗膜を形成させ、第1の塗膜の上に第2の塗料を塗布し、第1塗膜に接合した第2の塗膜を形成させることから成る感染予防面の製法。

(22) 第2の塗料溶液中のシリコン濃度が0.5乃至5%の範囲にある請求項21に記載の方法。

(23) 第1の塗料溶液が付加的に0.1乃至2%濃度のポリ乳酸を含む請求項21に記載の方法。

(24) クロルヘキシジン塩がクロルヘキシジンアセテートで、0.5乃至3%の範囲の濃度で含まれ、スルファダイアジン銅が0.5乃至5%範囲内の濃度で存在する請求項21に記載の方法。

(25) マトリックス形成材料が生医学的ポリウレタンで、塗料中に1乃至10%範囲の濃度で含まれる請求項1に記載の方法。

(13) 抗菌剤がスルファダイアジン銅とクロルヘキシジンアセテートとの組合せである請求項7に記載の方法。

(14) 表面が医用デバイスである請求項1に記載の方法。

(15) 医用デバイスがカテーテルである請求項1に記載の方法。

(16) カテーテルが静脈内カテーテルで、抗菌剤がビグアニドである請求項1に記載の方法。

(17) カテーテルが静脈内カテーテルで、抗菌剤がクロルヘキシジンである請求項1に記載の方法。

(18) 医用デバイスが避妊具、コンドーム、産科用手袋、備用包帯、適用クリップ、整形外科用挿入物、結合糸、人工移植片及びヘルニアパッチから成る群から選択される請求項1に記載の方法。

(19) 上記表面がヘルスケア患者に接触する予定である請求項1に記載の方法。

(20) 上記表面が、便器、テーブルの上面、外科用器具の表面及び手術室の壁面から成る群から選択される請求項1に記載の方法。

(34) 塗料剤が更に生体内で分解可能なポリマーを含む請求項1に記載の方法。

(35) マトリックス形成用重合材料が生医学的ポリウレタンである請求項26に記載の方法。

(36) 第1の塗料ビヒクルが更に生体内で分解可能なポリマーを含む請求項21に記載の方法。

(37) 塗料剤が更にポリ乳酸を0.1乃至2%範囲の濃度で含む請求項1に記載の方法。

(38) 最低1種類の溶媒中の生医学的ポリウレタンと抗菌剤とを含む塗料ビヒクルから成る感染抵抗性基底物。

(39) 抗菌剤が銀塩とビグアニドとの組合せであって、その量は、組織物を塗料として面に塗布し乾燥したとき持続的抗菌効果を表わすことのできる量である請求項30に記載の組成物。

(40) 炭塩がスルファダイアジン銅である請求項30に記載の組成物。

(41) ビグアニドがクロルヘキシジンアセテートである請求項30の組成物。

(42) 生医学的ポリウレタン、クロルヘキシジン

アセテート及び酸塩を含んで成る塗膜を表面に有する感染抵抗性経口用デバイス。

(35) 塗膜が付加的に生体内で分解可能なポリマーを含む請求項34に記載のデバイス。

(36) 銀塩がスルファジアジン銀である請求項34に記載のデバイス。

(37) 抗菌剤が銀とその塩、ビグアニド、ポリミキシン、テトラサイクリン、例えばトブラマイシン及びゲンタマイシンのようなアミノグリコシド、リファンピシン、バシトラシン、ネオマイシン、クロラムフェニコール、ミコナゾール、例えばオキソリニン酸、ノフロキサシン、ナリジキシン酸、ペフロキサシン、エノキサシン及びシプロフロキサシンのようなキノロン類、例えばオキサリリン及びビベラシリンのようなペニシリン酸、ノキシノール9、フジジン酸、セファロsporin類及びこれらの組合せから成る群から選択される請求項30の感染抵抗性組成物。

(38) 抗菌剤が銀とその塩、ビグアニド、ポリミキシン、テトラサイクリン、例えばトブラマイシ

ン及びゲンタマイシンのようなアミノグリコシド類、リファンピシン、バシトラシン、ネオマイシン、クロラムフェニコール、ミコナゾール、例えばオキソリニン酸、ノフロキサシン、ナリジキシン酸、ペフロキサシン、エノキサシン及びシプロフロキサシンのようなキノロン類、例えばオキサリリン及びビベラシリンのようなペニシリン類、ノキシノール9、フジジン酸、セファロsporin類及びこれらの組合せから成る群から選択される請求項34に記載の感染抵抗性デバイス。

(39) 最低1種類の抗菌剤が塗料ビヒクルに溶解される請求項1に記載の方法。

(40) 塗料ビヒクルに加えられる前に、生医学的ポリウレタンのための溶媒と混和し得る溶媒に、最低1種類の抗菌剤が溶解される請求項1に記載の方法。

(41) 最低1種類の抗菌剤が塗料ビヒクル中に懸濁される請求項1に記載の方法。

(42) 隙間のある伸展性PTFE血管移植片に含浸させる方法であって、溶液中の生医学的ポリウレタ

ン及びポリ乳酸を、抗菌剤としてのクロロヘキシジンアセテート及びビベラシルと共に含んで成る塗料ビヒクルを調製し、隙間内の空気は塗料ビヒクルによって置換えられるような真空下で移植片と塗料ビヒクルを接触させ、乾燥した移植片を乾燥することから成る方法。

(43) 伸展性PTFE血管移植片を含浸する方法であって、溶液中の生医学的ポリウレタンとポリ乳酸とを、抗菌剤としてのシロロヘキシジンとその塩及びベラシルから成る群の中の一員と共に含んで成る塗料ビヒクルを調整し、真空下で上記移植片を塗料ビヒクルと接触させ、乾燥した移植片を乾燥することから成る方法。

(44) 塗料ビヒクルが、0.15乃至1%の生医学的ポリウレタンと0.15乃至1%のポリ乳酸と、1%のクロロヘキシジンアセテートと、3%のビベラシルとを、2.5%N-エチル-2-ピロリドンと7.5%テトラヒドロフランとから成る溶液中に含む請求項42の方法。

(45) 隙間の大部分(大きい割合)が1重量部分

の生医学的ポリウレタン、1重量部分のポリ乳酸、1重量部分のクロロヘキシジンアセテート及び3重量部分のビベラシルから成る塗料を含む伸展性PTFE血管移植片。

(46) 生医学的ポリウレタンを(そのための)最低1種類の溶媒に溶かして塗料ビヒクルをつくり、最低1種類の抗菌剤を、塗料ビヒクルと混和可能な(これのための)溶媒に溶かし、抗菌剤溶液を塗料ビヒクルと合して塗料組成物を形成し、表面に塗料組成物を塗布し、塗料を乾燥することから成る感染抵抗性の製造。

(47) 最低1種類の抗菌剤が、抗菌剤の溶媒溶液に懸濁される請求項46に記載の方法。

(48) 溶媒溶液中の抗菌剤がクロロヘキシジンとその塩とから成る群から選択され、そこに懸濁される抗菌剤が銀又はその塩である請求項47に記載の方法。

(49) 溶媒溶液中の抗菌剤がクロロヘキシジンアセテートであり、銀塩がスルファジアジン銀である請求項48に記載の方法。

(50) 溶媒溶液中の抗菌剤がクロルヘキシジンとその塩とから成る群の一員であり、銀塩が炭酸銀である請求項48に記載の方法。

(51) 溶媒溶液中の抗菌剤がクロルヘキシジニアセテートで、銀塩が炭酸銀である請求項48に記載の方法。

(52) 抗菌剤が不溶性クロルヘキシジンである請求項47に記載の方法。

(53) (a) 銀または銀塩とピグメントとの混合物

物をつくり、

(b) 上記混合物を医用デバイスの表面に塗布すること

から成る感染抵抗性医用デバイスの製法。

(54) 混合物がデバイスの表面に付着される請求項53に記載の方法。

(55) 混合物が粉末として表面に適用される請求項53に記載の方法。

(56) 混合物が賞金塗料の成分として適用される請求項53に記載の方法。

(57) 銀塩がスルファダイアジン銀である請求項

53に記載の方法。

(58) 銀塩が炭酸銀である請求項53の方法。

(59) (i) (i) クロルヘキシジンとその塩とから成る群から選択される物質と、

(ii) スルファダイアジン銀、糖酸銀、安息香酸銀、沃素酸銀、ラウリン酸銀、蛋白質銀、塩化銀、パルミチン酸銀、酸化物、炭酸銀及び硝酸銀から成る群から選択される銀塩との混合物をつくり、

(b) 混合物を医用デバイスの表面に塗布することから成る感染抵抗性医用デバイスの製法。

(60) (i) クロルヘキシジニアセテート及びスルファダイアジン銀の1:9乃至0:1の重量比の混合物をつくり、

(b) その混合物を医用デバイスの表面に塗布し、表面におけるその混合物のレベルは表面に実質的抗菌活性を与え得るレベルである、塗布層から成る感染抵抗性医用デバイスの製法。

(61) 混合物が10乃至70重量%の濃度で塗料中に存在する請求項60に記載の方法。

(62) 医用デバイスに塗布して、そこに感染抵抗性塗膜を形成する方法であって、

(a) マトリックス形成ポリマーを(このための)溶媒に溶かし溶解と、

(b) クロルヘキシジンとその塩とから成る群から選択される抗菌剤を段階(a)で調製した溶媒-ポリマー混合物と混合可能な溶媒に溶かし溶解と、

(c) (i) または(ii)で調製された溶液の一つに銀塩を分散させる段階と、

(d) 段階(a)、(b)及び(c)でつくられた溶媒溶液と分散液を混合し、塗料ビヒクルをつくる段階と、

(e) 塗料ビヒクルを医用デバイスの表面に塗布する段階と、

(f) 塗布した医用デバイスを乾燥する段階とから成る方法。

(63) (a) クロルヘキシジニアセテートとスルファ

ダイアジン銀との粉末混合物をつくり、

(b) 医用デバイスの表面を処理して、それに少なくともごくわずかの粘着性を付与し、

(c) 上記粉末混合物を粉末がそこに粘着するようなり方で医用デバイスの表面に適用する

ことから成る感染抵抗性医用デバイスの製法。

(64) (a) クロルヘキシジンとその塩とから成る群から選択される物質と、

(b) スルファダイアジン銀、酸化物、炭酸銀及び硝酸銀、糖酸銀、安息香酸銀、沃素酸銀、ラウリン酸銀、蛋白質銀、塩化銀、パルミチン酸銀から成る群から選択される銀塩

との混合物をつくり、

(c) その混合物を手袋の表面に塗布することから成る医用用手袋の塗布法。

(65) (i) 一般的方法によって医用用手袋を形成する段階と、

(b) 粉末を手袋表面に付着させるような方法で抗菌性粉末を手袋表面に適用する段階であ

って、その抗菌性粉末は

(i) クロルヘキシジンとその塩とから成る群の一員と；

(ii) スルファジアジン銀、酸化銀、炭酸銀及び硝酸銀、酢酸銀、安息香酸銀、沃素酸銀、ラウリル酸銀、亜白質銀、塩化銀、パルミチン酸銀から成る群から選択される銀塩である段階

とから成る医科用手袋の塗布法。

(16) 散布剤と銀塩とビグアニドとの乾燥粉末混合物を塗布する段階を含んで成る医科用手袋塗布法。

(17) 散布剤、銀塩及びビグアニドの水性またはアルコール性スラリーに手袋を浸す段階を含んで成る医科用手袋の塗布（コーティング）法。

(18) ラテックスシリコン、散布剤、銀塩及びビグアニドを含む水性またはアルコール性スラリーに手袋を浸す段階を含んで成る医科用手袋の塗布（コーティング）法。

(19) 伸縮性ポリ材料から成る医科用デバイスに

(b) 銀とその塩、及びクロルヘキシジンとその塩から成る群から選択される1つ以上の抗菌剤の懸濁液を媒体中1乃至10容重%範囲の濃度で調製し、

(c) 上記懸濁液に2乃至10容重%量の散布剤を加え；

(d) 上記懸濁液を、形成後の手袋に、その手袋が冷えつつあるときに適用する

段階から成る医科用手袋をその製造中に塗布（コーティング）する方法。

(21) (a) 加熱手袋を作る一般的方法によって手袋を形成し、

(b) 銀とその塩及びクロルヘキシジンとその塩から成る群から選択される1種類以上の抗菌剤の、塗布外科用手袋に抗菌効果を与えるのに十分な量を粉末剤と混合し；

(c) 上記混合物を、形成後の手袋に、その手袋が冷えつつあるときに適用する

段階から成る医科用手袋をその製造中に塗布（コーティング）する方法。

感染抵抗性を与える方法であって、そのデバイスに生体内で分解可能なポリマーと銀塩とビグアニドとから成るビスケルを塗布する段階を含んで成る方法。

(20) 伸縮性ポリ材料から成る医科用デバイスを塗布してそれに感染抵抗性を与える方法であって、先づ、アルコール-T H F (10:90)中にスルファジアジンナトリウム、クロルヘキシジンアセテート及び生体内で分解可能なポリマーを懸濁させた液にデバイスを浸す段階と、それに続いてデバイスをアルコール性酢酸銀溶液に浸す第二の段階とから成る方法。

(21) 生医学的シリコンと銀塩とビグアニドを含む塗料ビスケルを用いて医科用デバイスを塗布する方法。

(22) 抗菌性粉末の適用前、適用と同時に、または後で、散布剤を手袋表面に適用する請求項6に記載の方法。

(23) (i) 加熱手袋 (heat-glove) をつくる一般的方法によって手袋を形成し

(15) 手袋が無可塑性ラテックスであって、手袋の製造工程中の手袋表面がやわらかい時点で粉末がその手袋に適用され、それによって粉末粒子が手袋表面に粘着する請求項6に記載の方法。

(24) (a) 銀塩と、クロルヘキシジン及びその塩から成る群の一員との混合物をつくり、

(b) その混合物を、生医学的ポリウレタン、生医学的シリコン、生医学的ポリ乳酸及びそれらの混合物から成る群から選択される重合塗料の溶液から成る塗料ビスケルと混合して塗料組成物をつくり；

(c) 塗料組成物を手袋の表面に適用する段階から成る医科用手袋の塗布法。

(25) 共力的抗菌活性をあらわす比率で銀塩及びビグアニドを含む感染抵抗性医科用デバイス。

(26) ビグアニドを含む塗料を有する、哺乳動物の体内で使用される医科用デバイス。

(27) クロルヘキシジンとその塩から成る群の一員を、スルファジアジン銀、酸化銀、炭酸銀及び硝酸銀、酢酸銀、安息香酸銀、沃素酸銀、ラウ

リン酸類、蛋白質類、塩化銀及びバルミチン酸類から成る群から選択される銀塩と組合わせて含む塗膜を表面にもつ感染抵抗性医科用デバイス。

(80) クロルヘキシジンとその塩とから成る群の一種を、スルファダイアジン銀と組合わせて含む塗膜を表面にもつ感染抵抗性医科用デバイス。

(81) クロルヘキシジンとその塩とから成る群の一種を炭酸銀と組合わせて含む塗膜を表面にもつ感染抵抗性医科用デバイス。

(82) クロルヘキシジアセテート及びスルファダイアジン銀を含んで成る塗膜を表面にもつ感染抵抗性医科用デバイス。

(83) クロルヘキシジンとその塩とから成る群の一種を、スルファダイアジン銀、酸塩、炭酸銀、及び硝酸銀、醋酸銀、安息香酸銀、沃素酸銀、ラウリン酸銀、蛋白質類、塩化銀、バルミチン酸類から成る群から選択される銀塩と組合わせて含む感染抵抗性塗膜を表面に有する医科用手段。

(84) クロルヘキシジアセテート及びスルファダイアジン銀を含む感染抵抗性塗膜を表面に有す

るラテックス手段。

(85) クロルヘキシジアセテート及びスルファダイアジン銀が散布剤の乾燥成分を構成する請求項84に記載の手段。

(86) クロルヘキシジアセテート及びスルファダイアジン銀が手袋表面の重合塗膜に押入される請求項84に記載の手段。

(87) クロルヘキシジアセテート及びスルファダイアジン銀を含む感染抵抗性塗膜を表面に有するカテーテル。

(88) 塗膜が重合塗料組生物から成る請求項87に記載のカテーテル。

(89) マトリックス形成ポリマーが室温硬化性生体学的シリコンである請求項62の方法。

(90) マトリックス形成ポリマーがポリジメチルシロキサン医科用接着剤と、アミノ官能性ポリジメチルシロキサンコポリマー及び混合脂肪族、及びビニルプロパノール溶液から成るシリコン液との混合物である請求項62に記載の方法。

(91) マトリックス形成ポリマーがシラスティッ

ク® 医科用接着剤シリコンA型及びMDX-4-4154の等量混合物である請求項62に記載の方法。

(92) クロルヘキシジンとその塩とから成る群から選択した化合物を表面に適用することを含んで成る感染抵抗性医科用デバイスの製法。

(93) 化合物がクロルヘキシジアセテートである請求項92に記載の方法。

(94) デバイスが静脈内カテーテル、動脈移植片及び整形外科用挿入物から成る請求項92に記載の方法。

(95) 消毒剤をポリウレタンマトリックスに加える段階と、上記消毒剤をコントロールされた方法で放出して感染症を抑制する段階を含んで成る感染を阻止する方法。

(96) 生体学的ポリウレタン、生体学的シリコン及びポリ乳酸とから成る群から選択されるポリマーを含んで成るマトリックスに抗菌剤を加え、上記抗菌剤をコントロールされた方法で放出して感染を抑制する感染阻止法。

(97) スルファダイアジン銀とクロルヘキシジアセテートとの混合物が共力の比率でつくられる請求項98に記載の方法。

(98) (a) 生体学的ポリウレタン、生体学的シリコン、生体学的ポリ乳酸及びこれらの二つ以上の組み合わせから成る群から選択される重合マトリックス形成材料を(このための)溶媒に溶解し;

(b) 抗菌剤を塗料ビヒクルに加えて塗料組生物を形成し、

(c) 装置に塗料組生物を塗布してデバイスに所望の特性を与え、

(d) 塗布した表面を乾燥する段階から成る感染抵抗性の製法。

(99) 抗菌剤が銀及びその塩、クロルヘキシジンとその塩を含むピグアニド、ポリミキシン、テトラサイクリン、たとえばドブライマイシン及びゲンタマイシンのようなアミノグリコシッド、リファンピシン、バシトラシン、ネオマイシン、クロラムフェニコール、ミコナゾール、たとえばオキシ

リニン酸、ノルフロキサシン、ナリジキシン酸、ペルフロキサシン、エノキサシン及びシプロフロキサシンのようなキノロン類、たとえばオキサリリン及びピペラシリンのようなペニシリン類、ノノキシノール9、フンジン酸、セファロスポリン類及びこれらの組合せから成る群から選択される請求項98に記載の方法。

(100) 薬液が脂肪酸、安息香酸類、炭酸類、沃素酸類、沃化酸、乳酸類、ラウリン酸類、硝酸類、酸化類、パルミチン酸類、蛋白質類及びスルファダイアゾン系から成る群から選択される請求項99に記載の方法。

(101) ビグアニドがクロルヘキシジン塩である、クロルヘキシジンアセテート、クロルヘキシジングルコネート、クロルヘキシジン塩酸及びクロルヘキシジン硫酸から成る群から選択される請求項100に記載の方法。

(102) 真合マトリックス形成材料が生医学的シリコンと生医学的ポリウレタンとの混合物である請求項98に記載の方法。

(103) 真合マトリックス形成材料がシラスティック® 医用接着シリコンA型、MDX4-4114及び生医学的ポリウレタンであるペレタン® の等重量部分から成る請求項102に記載の方法。

(104) 生医学的シリコンがポリジメチルシロサン医用接着剤とシリコン滑剤との混合物である請求項5に記載の方法。

以下余白

9. 発明の詳細な説明

(発明の目的)

(産業上の利用分野)

本発明は感染抵抗性組成物、医療機器・器具・用具、表面ならびにこれらのものの調整・使用法に関する。

(従来の技術)

ヒトないし動物の体内・外に使用する医療器具は、細菌性の感染、ウイルス感染、真菌性の感染その他の好ましくない感染経路の原因になることがある。先行技術による機器の中には、燃焼の際に使用に耐えられなくなり、交換しなくてはならなくなるものがある。たとえば、眼カメラの場合作には、これをしばしば交換することにより患者に極度の不快感を与え、かつ入院期間を長くさせることがある。

重症患者に静脈カテーテルを使用するような場合には感染症は患者の生命にも関わる。のみならず、患者に移植する表面部分、手術手袋、その他の医療器具・用具による感染の危険に常にさら

れている。

このような汚染を防ぐための、医療器具・器具を破砕して処理することが出来る。米国特許第3,566,874、3,674,901、3,695,921、3,705,938、3,987,797、4,024,871、4,318,947、4,381,380、4,539,234 および4,612,337号には感染抵抗性の医療器具を準備する周知の方法が記載されている。

さらに米国特許第4,054,199、4,592,920、4,603,152 および4,667,143号には、医療機器・用具の被覆として有用な、あるいは、機器・器具自体を形成するに有用な抗菌組成物が開示されている。

(発明が解決しようとする課題)

しかし、このような周知の方法は、機分が複雑であり、また、これらによって得られる結果も不十分なものである。微生物による感染能にさらされる人体の近傍に置かれる場合には、この感染に対する抵抗力を有し、かつ殺菌されている間この抵抗力を失わないような医療機器・器具・用具に対する必要性は関連技術の分野において極めて大

き。と同時に、これらの望ましい特質は、他の周知の望ましい特質を犠牲にすることなく獲得されるものでなくてはならない。たとえば、カチーテルの場合には、これに施した被覆（コーティング）は、その表面部分の、カチーテル挿入時の挿入に対する抵抗が最小となり、かつ人体によって吸収されるような毒性物質を放出しないことが重要である。

なおまた、医療機器・器具・用具の抗菌被覆に銀塩を含む抗菌性の金属化合物を使用する若干例も周知のものである。また、クロロヘキシジンやその塩類が強力な防腐剤であることが知られているが、クロロヘキシジンと硝酸銀を配合すると燃焼治療において予防効果のあることが知られている。さらに、クロロヘキシジンとスルファジアジンとを配合したものを局部に塗布するとプロピドモナス、プロテウス菌、およびブドウ球菌に対抗する相乗作用のあることは、ケスネル他「クロロヘキシジンとスルファジアジンの協力作用」、『応用細菌学雑誌』、1987、45、397〜

せから成るグループから選択したマトリックス形成ポリマーを、少くともその一つの溶媒の中に溶解することによって遠隔ビニルを作ること、
 (ロ) 当該遠隔ビニルの中に少なくとも一つの抗菌剤を組みこんで被覆組成物を形成すること、
 (ハ) 当該被覆組成物を医療機器・器具・用具を被覆すること、ならびに
 (ニ) 被覆後の医療機器・器具・用具を乾燥させること、である。

第一の実施態様においては、抗菌剤は銀塩とスルファジアジンとを組み合わせたものであることが好ましく、また抗菌剤は銀塩とクロロヘキシジンおよびその塩類からなるグループから選んだものとを組み合わせたものであることが好ましい。また、クロロヘキシジン単独、ないしクロロヘキシジンとノンオキシノールとの組み合わせ、あるいは、ピパランスルファジアジンとスルファジアジンをノンオキシノールとくみあわせて用いることも有用である。

本発明の第二の実施態様によれば、(イ) クロ

ロに開示されているように同様のことである。

本発明の主な目的は、医療機器・器具・用具の表面その他の意図する表面を汚染することなく、相当の時間間隔にわたり、一定の活性率を維持・制御しながら当該医療機器・器具・用具に抗菌活性を賦与するような感染抵抗性の医療機器・器具・用具を用意するための改良された方法を提議することである。本発明の別の目的は、すぐれた抗菌特性を有する感染抵抗性の医療機器・器具・用具を提供することである。

さらに本発明の別の目的は、医療機器・器具・用具に抗菌性の被覆を施す場合に有用な抗菌性組成物を提供することである。

〔発明の構成〕

〔課題を解決するための手段及び作用〕

本発明の第一の実施態様に基づき、下記の事項を含む感染抵抗性の医療機器・器具・用具を用意する方法を提供する。すなわち、

(イ) 医用ポリウレタン、医用シリコン、生物分解性ポリマーならびにこれらのものの組み合わせ

ルヘキシジンとその塩類、(ロ) 銀塩の混合物からなる抗菌性組成物が提供される。

なおまた、本発明の第二の実施態様によれば、
 (イ) クロロヘキシジンとその塩類からなるグループに属するもの、(ロ) 銀とその塩類からなるグループに属するもの、を含む抗菌剤をその表面、ないしその内部に取り入れた感染抵抗性の医療機器・器具・用具を用意する方法が提供される。

さらに本発明の第二の実施態様は、(イ) クロロヘキシジンとその塩類からなるグループに属するもの、(ロ) 銀とその塩類からなるグループに属するもの、を含む、表面部分に被覆を施した感染抵抗性の医療機器・器具・用具を提供する。

また、本発明のいまだ一つの実施態様は、下記の段階を含む感染抵抗性の被覆を医療機器・器具・用具の表面部分に施す方法を提供する。すなわち、

(イ) マトリックス形成ポリマーをその溶媒中に溶解する段階、

(ロ) クロロヘキシジンとその塩類からなるグ

ループから選択した抗菌剤を(イ)の段階で調製した溶媒ポリマー混合物と相溶性のある溶媒中に溶解する段階。

(ハ)上記の(イ)または(ロ)で調製した溶媒のいずれか一方に塩度を分散させる段階。

(ニ)上記の(イ)、(ロ)および(ハ)で調製した溶媒溶液と分散物を組み合わせることで膜ヒビクルを作る段階。

(ホ)上記の膜ヒビクルを医療機器・器具・用具の表面に塗布する段階、ならびに、

(ヘ)被覆の塗布を終えた医療機器・器具・用具を乾燥させる段階。

さらに、本発明は使用中に相当の時間におわたって活性を維持する医療機器・器具・用具に感染抵抗性の被覆を塗布するに有用な抗菌性の試薬を提供する。

(実施例)

本発明を具体化する表面は、一般に、患者と接触する、ないしは健康管理において重要な、テーブルないし台の上面、病院のベッド、その他種々

の特定の医療機器・器具・用具を含む何らかの表面部分である。また医療機器・器具・用具とは、たとえば、内用・外用の導管、静脈カテーテル、コンドーム等の避孕器具、手術手袋、診療用手袋等の着用手段、包帯などの外傷保護物、聴覚管、矯正器、除害その他のインプラント、刺繍クリップ、縫合、ヘルニアパッチ、動脈移植を含む外用・内用の医療機器・器具・用具である。本発明の明細書においては、時に、医療機器・器具・用具と表面部分とを合わせて全体を「表面」ないし「表面部分」と称するが、当該医療機器・器具・用具乃至表面部分は、金属、プラスチック、ポリマーなどの広範囲の天然または合成材料であって、ダクロン®、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリ(乳酸)、ポリグリコール酸、木綿、絹、ステンレススチール、多層セラミック、縫合を含む材料から製作することが出来る。

以下、

以下の明細は本発明ないしその用途を説明するに当たっての微生物について言及する。特に記載の

ない限り、当該微生物および微生物源は以下の通りである。すなわち、

微生物	微生物源
黄色ブドウ球菌	ニューヨーク州ニューヨーク市コロンビア・プレスビテリアン病院臨床床菌
表皮ブドウ菌	ニューヨーク州ニューヨーク市コロンビア・プレスビテリアン病院臨床床菌
大腸菌	ニューヨーク州ニューヨーク市コロンビア・プレスビテリアン病院臨床床菌
カンタダアルピカンス	ATCC 31651

同じく、特に断らない限り、百分率(%)で表わした濃度および範囲は、溶媒の単位容積に対する固体の重量に基づく数値を表わす。たとえば、テトラヒドロフラン(THF)を含む溶媒塗膜ヒ

ビクル中の1%のポリウレタンはTHF 100g中のポリウレタン1グラムを表わす。能力、一つの塗膜ヒビクル中の2以上の溶媒の比率を百分率で表わした場合にその容積比に基づく。

高分子塗膜剤

本発明の塗膜ヒビクルの高分子塗膜剤成分は、医用ポリウレタン、医用シリコン、生物分解性ポリマーならびにこれらのものの組み合わせからなるグループから選択する。これらの特定の高分子材料により本発明の第2の実施態様による抗菌剤は被覆を施した医療機器・器具・用具の表面に、相当の時間間隔にわたって、たとえば、1日から21日間以上にわたって保持、放出出来ることが説明している。

塗膜ヒビクルとしてどのようなものを選択するかは、塗膜の材料となる医療機器・器具・用具の表面部分の特定の組成、ならびに所轄の特性の如何による。たとえば、ポリウレタン製のカテーテルの場合には、医用ポリウレタンのマトリックス形成材料を基とする塗料を塗布することが望まし

い。シリコンゴム製のカテーテルの場合には、シリコンゴムをマトリックス形成材料とする塗膜を施すことが望ましい。また医用ポリウレタンないしシリコンゴム製のプライムコートを塗布した後、シリコン油を薄く塗布して仕上塗りとするとカテーテルに光沢と潤滑性が賦与されることが明らかにされている。したがって、下記に詳細を述べた多層、組み合わせ塗膜を実施すれば特性を改善することが出来る。

高分子塗膜組成物の他に、医療機器・器具・用具の表面には、好ましくは医療機器・器具・用具の表面部分に粉末が定着するような条件の下で、本発明による抗菌剤を粉末状態で塗布することも出来る。たとえば、ラテックス、ポリウレタン酢酸ビニル樹脂製の、手術手袋ないし診療用手袋等の医用手袋には、抗菌剤を含む粉末を塗布することが出来る。これについては、下記に詳しく述べる。

A. 医用ポリウレタン

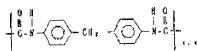
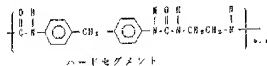
本発明の第1の実施態様により塗膜ビヒクルの

主たる高分子塗膜剤の成分を医用ポリウレタンとした理由は、この種の高分子材料によって抗菌剤を、塗膜を施した医療機器・器具・用具の表面に備性状態で保持し、かつ相当の期間、たとえば、12日から21日以上にわたって、当該表面部分の生体適合性、耐水性、ならびに痒痒刺激性を減らすことなしに放出出来ることとはからずとも発見されたからである。適当な医用ポリウレタンには、リチャード W. ベーカー著「生物活性材料の放出装置」(ウイリー&サンズ社、1987)のページ175~177に記載されているようなエステル系ポリウレタンとエーテル系ポリウレタンの両方を用いることが出来るが、エーテル系ポリウレタンを使用する方が望ましい。マイケル D. レラー、スチュアート L. クーパー共著の「医療におけるポリウレタン」(CRC出版社、フロリダ州、1985、p. 57-67)には多数の医用専用ポリウレタンについての詳細な論述が見られる。

下記に示すのは本発明によって有用となる特許

医用ポリウレタンのリストである。

1. バイオマー®、4,4'-ジフェニルメタレンジイソシアネート(MDI)と連鎖延長剤としてジアミンをもつ低分子量ポリテトラメチレンセリド(P.TMO)セグメントである。ソリェーション・グレート・ペンオマー®の反復単位の化学構造として提案するのは以下のものである。



ソフトセグメント

2. アクタン®は10%ポリメチルシロキサンと90%のポリエーテルウレタンを含むブロックポリマーである。

3. ベレタン®は芳香族エーテルポリウレタンである。ベレタン®2363(80AE)は架橋しておらず、したがってジメチルアセタミド、チトラヒドロフランあるいはN-エチル-ピロリドンに容易に溶解する。これと同じシリーズの90Aは架橋過程の間に存在するイソシアネートの過剰のため架橋しており、したがって溶解するのがより困難である。

4. リンブラスト®はポリウレタンの脂肪族ないし芳香族のエーテルまたはエステルならびに反応性の高分子量シリコンから成るシリコン・ウレタンで貫入網状構造(IPN)を形成する。

発明者らは、ダウ・ケミカル社がベレタン®の名称で販売している熱可塑性のセグメント・エラストマーのシリーズの一つであるベレタン®2363-80AEを使用するとともにすぐれた結果が得られることを発見した。これらの物質はレーラ®による上記のp. 60に記載されている。いま一つの適当な製品はバイオマー®であって、これは、従来、レーラ®による上記のp. 57-58に記載

述されている。R、M—ジメチルアセトアミド（DMAc）の30重量百分率溶液として入手されていたものである。なお、いま一つの通常の物質は、リンガラス中で、これはシリコンを含む医用ウレタンのシリムで、反応によってポリウレタン含有異相樹脂構造改質シリコンの系列を形成する。これらの物質についてはレラ他による上記のp. 61—63に記述がある。

米国特許4,667,143などの先行技術においては、種々の重合体添加剤を併用することに失敗している。当該特許においては、長大なリストからなる樹脂のうちの一つ一つの抗腐性の金属化合物と混合すれば既成樹脂、器具、用具の表面に抗菌性の被覆を施すことが出来る、としている。当該特許の実施例においてはABSポリマーないしはアルコキシ硬化性のR-7シリコンゴムが用いられている。まったく思いがけないことながら、本発明者らは、医用ポリウレタンを塗膜剤として特定塗布すると、その他のすべての周知の重合体塗料に勝ることを発見した。この発見は、まず、等量

のDMAcと酢酸エチルにおいて種々の重合体塗膜剤の相対的可溶性を決定することによってなされた。この選別試験の結果を第1表に示す。

第1表

5.0%のDMAcと5.0%の酢酸エチルを含む溶液中の種々のポリマーの可溶性

1. ポリエチレン	非溶性
2. ポリメタクリル酸メチル	可溶性
3. ポリエチレン-無水マレイン酸	非溶性
4. ポリカプロラクタム	可溶性
5. ポリビニルアルコール、 分子量25,000	非溶性
6. ポリ-3-ヒドロキシステレート 5×10 ⁵	非溶性
7. ポリ酸化エチレン、分子量4,000,000	非溶性
8. ポリブタンジオール-1,4-エチレ ンタラート	非溶性
9. ポリヘキサメチレン-ドデカジ アミド、ナイロン	非溶性
10. ポリ酢酸ビニル、分子量50,000	可溶性

11. ポリビリデンクロライド-アクリ ロニトリル、80:20	可溶性
12. ポリヘキサメチレン-セバクアミ ド、ナイロン	非溶性
13. アイソタクチックポリプロピレン	非溶性
14. ポリメタクリル酸エチル	可溶性
15. ポリスチレン-無水マレイン酸	可溶性
16. ポリスチレン-アリルアルコール	可溶性
17. ポリアクリルアミド	非溶性
18. ポリメタクリル酸イソブチル	可溶性
19. ポリビニルピロリドン	可溶性
20. 塩素化ポリプロピレン、60%	可溶性
21. ポリ-n-ブチルメタクリレート- イソブチルメタクリレート50:50	可溶性
22. ポリ塩化ビニル-酢酸ビニル	可溶性
23. ポリアクリル酸、分子量4,000,000	非溶性
24. ポリヘキサメチレンジアジアミド	非溶性
25. ポリ-n-ブチルメタクリレート	可溶性
26. ポリカーボネートビスフェノールA	非溶性
27. ポリテトラフルオロエチレン	非溶性
28. ポリカプロラクタム	非溶性
29. ポリアクリルアミド-アクリル酸 ナトリウム塩、70%カルボキシル、 高カルボキシル分子量200,000	非溶性
30. ポリビニルアルコール、89%モル 脱水分解分子量25,000	非溶性
31. ポリアセチレン樹脂	非溶性
32. ポリスチレン-アクリルニトリル、 75:25	可溶性
33. ポリメチルビニルエーテル/無水 マレイン酸	非溶性
34. ポリスルホン樹脂	可溶性
35. ポリムック化ビニリデン	可溶性
36. ポリテトラフルオロエチレン	非溶性
37. ポリ塩化ビニリデン/塩化ビニル 88:12	可溶性
38. ポリビニルピラール、分子量 100,000—150,000	可溶性
39. ポリ-p-ビニルフェノール	可溶性
40. ポリエチレン-アクリル酸 92:8	非溶性

41. ポリウレタン (ダウダエーレン[®])

2363-60 A E)

可溶性

上記の表で、『可溶性』としたのは容易に溶解する、の意。

非溶性のポリマーを除外した後、可溶性のポリマー、すなわち、第1表の2, 4, 10, 11, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 24, 22, 25, 32, 34, 35, 37, 38, 39および41をカテールに塗布して、これらのどれが安定し加工性のある被膜を作るかを調べた。カテールは、尿、酢酸の両カテールを使用、この試験に関しては、尿カテールはラックスで、酢酸カテールは上記のペレタン[®] 2363.60 Aで製作した。以下の表で表わされるような2つの異なる塗料を使用した、すなわち、

1. 1%のクロロヘキシジニアセート (CHA) + 5.0% DMAc からなる溶液中の6%ポリマー + 5.0% 酢酸エチル (EA)
2. 2% CHA + 5.0% の DMAc からなる溶液中の6%ポリマー

次いで、主要な特性すなわち、露出した塗膜表面の光沢、平滑性、粘着性ならびに塗布したポリマーのカテール塗膜への塗膜の付着度を比較した。その結果を第2表に示す。

(以下空白)

第2表

ポリウレタンカテール (1V) とラテックス (URQ) 膜カテール被膜の品質 (1)

	光沢		平滑性	
	1V	URQ	1V	URQ
2	あり	あり	あり	あり
4	中程度	中程度	あり	あり
10	あり	あり	あり	あり
11	中程度	中程度	なし	なし
14	中程度	中程度	あり	あり
15	あり	あり	あり	あり
16	あり	あり	あり	あり
18	なし	なし	あり	あり
19	あり	あり	あり	あり
20	中程度	なし	あり	あり
21	なし	なし	あり	あり
22	あり	あり	あり	あり
25	なし	なし	あり	あり
32	あり	あり	あり	あり
34	なし	なし	中程度	あり
37	中程度	なし	あり	中程度
				あり
38	なし	中程度	なし	あり
39	あり	中程度	あり	あり
41	あり	あり	あり	あり

第2表

ポリウレタンカテール (1V) とラテックス (URQ) 膜カテール被膜の品質 (2)

	粘着性		付着性	
	1V	URQ	1V	URQ
2	わずか	あり	よい	わるい
4	なし	なし	よい	よい
10	なし	なし	よい	わるい
11	なし	なし	よい	わるい
14	わずか	なし	よい	わるい
15	なし	なし	よい	よい
16	なし	なし	よい	よい
18	なし	なし	よい	よい
19	あり	あり	よい	よい
20	わずか	なし	よい	よい
21	わずか	なし	よい	よい
22	あり	なし	よい	わるい
25	あり	なし	よい	わるい
32	あり	なし	よい	わるい
34	なし	わずか	よい	わるい
35	あり	あり	よい	かなり
37	あり	あり	よい	わるい
38	あり	あり	よい	よい
39	わずか	なし	よい	よい
41	なし	なし	よい	よい

原料: U R O = 6 % ポリマー + 50 % D M A C と
50 % E A 中に 1 % C H A
I V = 6 % ポリマー + 50 % D M A C と
50 % E A 中に 2 % C H A

調製されたアクリルマトリックスとしてはいくつものポリマーを使用出来るが、第2表の41の医用ポリウレタンが全体の中では優れた特徴を示すことが分かった。

露出塗面の光沢、平滑性、粘着性、ならびに塗膜の乾燥速度、器具・用具への付着性は極めて重要な特性である。同じく本発明の重要部分として挙げられるのは、塗料が、用量を制御しながら生物活性剤を吸収・放出する能力である。これについても医用ポリウレタンが抜きんでて優れており、試験の結果を第3表に示す。この比較試験においては、第1表で可溶性のポリマーとして示したそれぞれのポリマーの溶液中にクロルヘキシジン・ジアセテート (C H A) を混合した。

(以下 空白)

12. ポリ塩化ビニル-酢酸ビニル	2	非
13. ポリ-α-ブチルメタクリレート	1	2
14. ポリスチレン-アクリルニトリル 75:25	2	非
15. ポリスルホン樹脂	1	非
16. ポリ塩化ビニルデン	1	非
17. ポリ塩化ビニルデン/塩化ビニル 88:22	1	2
18. ポリビニルピロリドン 分子量100,000-150,000	3	非
19. ポリ-α-ピニルフェノール	1	0
20. ポリウレタン、ダウ社 ペレタン®	> 4	> 4
21. PUD205 リンアラスト®	3	3

上記の表において、

I V = ペレタン2253、99A 製酢酸カテテル
U R O = ラテックス製酢酸カテテル

第 3 表

比較マトリックスの溶解性時間 (日数)

ポリマーマトリックス系	I V	U R O
1. ポリメタクリル酸メチル	3	非
2. ポリカプロラクトン	3	非
3. ポリ酢酸ビニル、分子量 500,000	2	非
4. ポリ塩化ビニルデン-ア クリルニトリル、80:20	1	非
5. ポリメタクリル酸エチル	2	非
6. ポリスチレン-無水マレ イン酸	0	0
7. ポリスチレン-アクリル アルコール	1	1
8. ポリメタクリル酸イソブチル	2	2
9. ポリビニルピロリドン	2	2
10. 塩素化ポリプロピレン、65%	2	2
11. ポリ-α-ブチルメタクリ レート-イソブチルメタ クリレート、50/50	2	2

非=塗膜の形成が悪い、ないし、塗料の蓄積への付着性が悪いため試験の対象にならなかったもの。

第3表の塗膜ビニルを調製するのに使用した塗料は以下のものである。

1. 尿カテテル: 1% の C H A + 6 % ポリマー溶液。
2. I V カテテル: 2 % の C H A + 6 % ポリマー溶液。

上記の両者とも、溶液は 50 % のジメチルアセトアミドと 50 % の酢酸エチルであった。

第3表の結果は以下のような生物検定を用いて得た。

1. ラテックス尿カテテル: 2 cm の切片を 5 cc のトリブタコーゼ大豆培養液 (T S B) の中に浸漬し、600 nm で 0.3 の吸光度にあらわすまで連続した濃度でトリブタコーゼと大豆油の 1:1 混合物 10⁴ コロニー形成単位 (C F U) に感染させた。
2. ポリウレタン I V カテテル: 2 cm 切片を上記と同じようにして浸漬し、10⁴ の吸光度で

経路に感染させた。この場合も、 8.0×10^{-3} の吸光度にまであらかじめ薄釈しておいた。

両カテーターともに毎日 1.0×10^{-3} の濃度に感染させたのであるから、これは相当なついで試験であった。医用ポリウレタンはベレタン®2363 (系21) で被覆した場合には両カテーターにつき4日間以上、またシリコンIPN改質ウレタンの一種であるリングラスト®PTUE205で被覆した場合には3日間、といずれも優れた活性保持性を示した。他の樹脂について見ると、平均して1日ないし2日間に過ぎなかった。

この医用ポリウレタン、系20および系21の優れた特質は驚くべきものであった。何故なら先行技術で上記のポリマーマトリックスの中のどれかが他のものより何らかの点で優れていることを指摘ないし暗示したものでないからである。おのおのについて一般的かつ同じような性能を指摘するにとどまっている。

上記の結果から、医用ポリウレタンの優れた性質を説明するものとして幾つかの要因を想定出来

る。

ポリマー系連の回転自由度

すでに実証済みのことであるが、溶質の分子重の問題はさて置き、ポリマー中での可溶性は、このポリマーの主鎖が1本ないし2本の軸を中心にして回転する能力の如何による。ポリウレタンの主鎖の柔軟性は、シリコンゴムの場合の極端な回転自在性とポリエスチルの場合の回転不自由度の中間あたりに位置している。ポリウレタンは硬いセグメントと柔らかいセグメントの両方から成るセグメント構造のブロック共重合体であるから、生体活性剤を非晶質相から遊離させる能力と、硬い、ないしは結晶質のドメインの、ゆっくり放出を行なう貯水槽のような性質を合わせ持っている。マトリックス間の拡散は、おそらくは、ソフトドメインにおける生体活性薬剤のレベルが下がり、これによって結晶相からより柔軟な領域へとグラジエントに関係した溶質の流れが生じるにつれて起こるものと思われる。結局、このようにして両方に分散していくのであろう。

連続拡散チャンネルの漸進的形成

マトリックスの裂開部分における薬剤の分子が溶解するにつれ、溶質(直線、円、生体的食塩水、塩酸等)が細胞の内部にしみこみ、これによってマイクロチャンネルが形成されるとともに遊離の過程が促進される。気孔の形成はポリマーの立派の柔軟性に比例しているように見えるが、チャンネル形成の比率はドメイン(鎖域)の結晶度が高まるにつれて下がる。

ポリウレタンの平均吸水量はシリコン(RTV)の吸水量の1.5〜10.0倍、ポリスチレンの場合の2.5倍である。ポリウレタンの結晶が大きいのは、おそらくソフトセグメントの親水性によるものであり、また、このことはチャンネル形成が高められることを意味するものでもあると思われる。

マトリックスの電気的特性

ポリマーが担う電荷はマトリックス用抗菌剤の親和性に影響する。抗菌剤の類(Ag)ないし酢酸クロルヘキシジン(CHX)がラテックスと混合するような場合は、結合力が極めて高いため、

抗菌剤のイオンがマトリックスの外へ脱離する能力が制限される。医用ポリウレタンの中には正の電荷を持たないものがあり、従ってAgとCHXのような陰イオン性の抗菌剤と反応せず、それ故、これらを不活性化するように働く。ビペラジリンやスルファジミンのような陰イオン性の化合物は比較的反応性が鈍くかつ可溶性が極めて高いので、ポリウレタンとは適合せず、ゆっくりした割合で確実に遊離する。

したがって、塗料のポリマー成分としてポリエチレン酢酸ビニル、ポリ塩化ビニル、ないしポリビニルアルコールなどは使用出来ないし、かりに使用したとしてもその結果は不満足なものである。先に述べたように、望ましいポリマーはポリエーテルウレタンであり、特にベレタン®2363-504である。なおまた、このポリマーを溶媒に溶解して使用する場合、もともと性能を発揮する濃度は、1〜10%、より好ましくは、2〜6%、濃度百分率は3%である。

B. 図面説明

タスを形成したるよいかは侵襲を受ける表面部分の性質如何にもよる。塗料の付着性をよくするためには、ポリウレタン製の表面部分には医用ポリウレタンを塗布することが望ましい。また、シリコン、ポリウレタンあるいはラテックス製の医療機器・器具・用具に塗布する場合にはシラスチック・Aタイプ医療用接着剤とMDX4-4159の混合物のような医用シリコンが適当である。

C. 生物分解性ポリマー

なおまた、本発明による塗料組成物に生物分解性のポリマーを単独使用する、あるいは一つの、ないし二以上の他の生物分解性ポリマーと組み合わせ使用することによりポリマーマトリックスの性質を改善出来ることが見出された。生物分解性ポリマーとして適当なものには、単独重合体であるポリグリコール酸、ポリD乳酸、ポリD、L乳酸、ポリD、Lエチルグリコール酸、ポリジメチルグリコール酸、ポリD、Lメチルエチルグリコール酸、ポリεカプロラクトンならびに生物分解性のポリヒドロキシ酸とその混合物がある。

生物分解性ポリマーとして好ましいのはポリ乳酸である。

このように、生物分解性ポリマーは本明細書に記載する数量によりこれを医用ポリウレタンに添加することが出来る。生物分解性ポリマーは腫瘍剤の放出率を遅延する。腫瘍は生物分解性ポリマーの内部に結合されるし、またポリマーの分解が発生した時だけ放出されるのであるから、最初の数日間に生じる腫瘍の初期放出は多少なりとも除去出来る。マトリックス内にPLA等の生物分解性ポリマーを混入させると下記の数表に示す、試験管内で確認したように生物活性の持続期間を延長することが出来る。

以下余白

第 4 表

ポリウレタン/PLAマトリックス

塗料組成物の効果試験

塗料組成物	活性持続試験*
1. 3% DPU + 3% CHA	4
2. 3% DPU + 1% PLA + 3% CHA	6
3. 3% DPU + 1% A&SD + 1% CHA	4
4. 3% DPU + 1% PLA + 1% A&SD + 1% CHA	5
DPU = ペレタン® 2363-80 AE デウケミカル社 PLA = ポリ乳酸、分子量100,000 A&SD = スルファジジン錠 CHA = クロルヘキシジン・ジブセナート 溶剤 = エタノール 3.5 重量部とテトラヒドロフラン (THF) 7.5 重量部	

* 第3表に関連して先に述べた生物検定にしたがって決定。

PLAなどの生物分解性ポリマーをポリウレタンに用いることによって得られるいくつかの利便は、生物分解性ポリマーが分解することによって抗菌効果が増長されると同時に、組織の内傷が改善される点である。したがって、本発明によるこの実施態様は傷口の形成、ないし整形外科の内傷および組織移植片の間隙内部への組織の成長を必要とする軟膜移植のような措置ならびに整形外科的措置には特に重要であるばかりか、第4カテーテルを固定するカフなどにも重要である。

医用ポリ乳酸などのポリマーとして適当なものにはポリ-L-ラクチド、ポリ-D-ラクチド、ならびにポリ-D-L-乳酸がある。これらの物質については、なかんずいバーカーの上記特許の第87、88および115に述べられているが、みな生物分解性のものである。中でもポリ-L-乳酸が好ましく、また上記のポリマーのうち分子量の範囲が2,000 ~ 300,000 のものを使用して良好な結果を得ている。

ポリ-D、L-乳酸



ポリ-D-乳酸



ポリ乳酸ポリマーは生体吸収性であり、単独で使用することも出来るが、出来れば医用ポリウレタンまたは医用シリコンと合わせて用いることが望ましい。

本発明の第1の実施態様の場合と同じく、ポリウレタンにP.L.A.を使用することによって得られるいまひとつの利便は、これによりP.L.A.が分解するにつれて抗腐効果が延長されると同時に、組織の内臓が改善される点である。したがって、本発明によるこの実施態様は、整形外科的内臓片および断端修補片の間隙内への組織の成長を必要とする転移移植のような措置ならびに整形外科的措置には特に重要であるばかりか、第IIカテーテルを固定するカフなどにも重要である。

塗 剤

本発明に使用する塗料ビニルを調製するため

話し合わせて均質な混合物を形成してもよい。

溶剤を選択する場合のいま一つの重要な点は、これによって得た溶液が被塗物の表面に容易に付着して塗膜を形成することである。ある種のポリマーを含むある種の溶液は、ラテックスの表面を速速に濃縮化することが出来ず、たとえば、被覆が断続したり剥離することになる。

酢酸クロルヘキシジンと塗料としての医用ポリウレタンを混合することが望ましいような塗料混合物の場合には、エタノールとTHFを、出来ればエタノール10%に対してTHF90%の割合で組み合わせた溶剤を使用するとよい。この組み合わせにおけるエタノールを1%〜25%として良好な結果が得られている。酢酸クロルヘキシジンと組み合わせる用いるのが望ましいもう一つの例はNEPとTHFで、出来ればNEPの範囲を1.0〜10%、より望ましくは5%にするとよい。なおいま一つの溶剤の有用な組み合わせとして挙げられるのは、1〜50%のDMACを含むSAMACと酢酸エチル、および1〜25%のDMAC

の溶剤には医用ポリマー塗料およびまたは抗腐剤の溶剤を含み、その実例としては、酢酸、酢酸メチル、酢酸エチル、ヘキサン、N-N-ジメチルアセトアミド(DMAC)、テトラヒドロフラン(THF)、アルコール(たとえばアルカノール)、水、N-エチル-2-ピロリドン(NEP)、γ-(2-ヒドロキシ-エチル)-2-ピロリドン、ε-ジクロヘキシル-2-ピロリドン、ならびにこれらのものの組み合わせがある。どのような溶剤ないし溶剤混合物を用いたらいかなどどのような医用ポリマー塗料を選択するかにもより、またどのような抗腐剤、ないしその組み合わせを用いるか、にもよる。

ポリマー塗料層としては適当な溶剤であっても、抗腐剤に対しては好ましくはないものがある。このような場合には、抗腐剤を溶解し、かつポリマー塗料の溶剤溶液と混和するような溶剤を選択する。したがって、抗腐剤の溶剤溶液は、その溶剤による溶液中の医用ポリウレタンと組み合わせてもよく、またこれによって得られる2種の溶液を

を含有DMACとTHFの組み合わせである。これら選択的溶剤の組み合わせのおおのにより、医用ポリウレタン、ラテックスおよびまたはシリコンポリマー製の医療機器、器具・用具の表面を容易に濃縮化してこれに付着する塗料ビニルが得られ、またその結果、被覆の付着性が優れている。

塩 酸 剤

本発明の第1の実施態様によって有用となる塩酸剤に含まれるものは、ピグアエド塩、特に、クロルヘキシジンおよび酢酸クロルヘキシジン、グルコン酸クロルヘキシジン、塩酸クロルヘキシジン、硝酸クロルヘキシジンを含む塩類、根ならびに酢酸類、安息香酸、炭酸類、ヨウ素酸類、ヨウ化銀、乳酸類、ラウリン酸類、硝酸類、硝酸類、パーミン酸類、タンパク酸、スルフォアジン酸を含む塩類、ポリミキシン、テトラサイクリン、ならびにトブラマイシン、ゲンタマイシン、リファンピシン、バシトラシン、ネオマイシン等のアミノグリコシド、クロランフェニコール、

ニコザノール、ならびにオキソノリン酸、ノルフロキサレン、ナリジクス酸、ペフロキサシン、エノキサシン、シプロフロキサシン等のキノロン、またオキサシリ、ピラシリン、ノノキシノル9等のペニシリン、フンジン酸、セファロスポリン、およびこれらのものを組み合わせたものである。

上記のリストの中からみても若干の特異性のみみせを見出した。すなわち、ピグアニン、特にクロルヘキシジンとその塩類を膿瘍と組み合わせると、下記のような本発明による第2の実施態様に記述する抗菌作用に対する特異的な増進作用が得られる。なおまた、ピグアニドはナリジクス酸とその誘導体に対し相乗作用の効果がある、いまひとつの効果的な組み合わせは、酢酸クロルヘキサジンとピラシリンである。

使用する抗菌剤が大部分の膿瘍や非水溶性のクロルヘキサジンのように塗料ビヒクルに不溶性である場合には、たとえば、乳鉢と乳樽で突き砕くようにして抗菌剤を細粒状にするるとよい。粒子がたとえば5ミクロン以下の大きさに揃っているよ

うな製品が望ましい。スルファジアジン酸塩を直接使用したい場合には細粉化した製品を市場で入手出来る。

塗料ビヒクルに使用する抗菌剤は、仕上げ塗りに重量比で7.0%の抗菌剤が含まれる程度の量とすることが望ましい。最後に、塗料ビヒクルの中に濃度0.5~3%、出来れば1%の酢酸クロルヘキシジンと0.5~5%、出来れば1%のスルファジアジン酸塩を入れることが望ましい。

本発明独特の群衆な点は、これまで知られていなかったクロルヘキシジンの人体内用である。これまでクロルヘキシジンを扱う内容に用いたケースがあるが、この場合の資料、データは本発明に関わらない。人体の塗料との接触がなく皮膚の内部での内用とは言えないからである。

これまでクロルヘキシジンを用内用するという考えずらい誤解がなかった理由は、その毒性が、少なくとも部分的には、比較的に高い毒性であり、また化学的性質も強い（毒性が強く、反応性が大きく、脂肪やタンパク性物質にたいする親和性が

高い）全身薬として考慮されることが殆どなかったからである。クロルヘキシジンを用内用することが出来る唯一の方法は、患者に対しては毒性をもたないのに微生物に対しては効果を発揮する程度の用量を可能にする上述の時間経過放出マトリックスの系内で用いることである。

塗料ビヒクル

塗料ビヒクルは、本発明に従い、専用の溶剤にポリマー塗料を溶解し、この溶液を抗菌剤の溶液ないし懸濁液に配合して調製する。これらの物質を配合する場合、濃度は室温ないし室温よりわずかに高い温度とし、また攪はんによって配合を促進する。溶剤は、室温で、あるいは室温より高いが、抗菌剤を不活性化する濃度よりは低い温度で塗料から容易に蒸発するものが好ましい。

抗菌性組成物として酢酸クロルヘキシジンを単独またはスルファジアジン酸塩と配合して使用する場合には、塗料ビヒクルは、まず、医用ポリウレタンなどのポリマー塗料をテトラヒドロフラン（THF）などの専用の溶剤に溶解して調製する。

次に、クロルヘキシジンをTHFと混和性のエタノール、水、あるいは、望ましくはN-エチル-2-ピロリドン（NMP）などの溶剤に溶解する。

塗料マトリックスに入れるその他の薬剤

抗菌剤とマトリックス形成物質の他に、本発明による塗料には適当な他の成分を有利に包含することが出来る。たとえば、血液凝固阻害作用が欲しい場合にはヘパリン、それも出来れば0.2%のヘパリンを使用することが出来る。いまひとつの有用な成分は、硫酸デキストラン、それも出来れば同じく0.2%の硫酸デキストランである。

本発明の方法によれば、医療機器、器具、用具への塗料組成物の塗布は、浸漬、噴霧、刷毛塗り、ローラー塗り等の公知の塗装技術によって実施することが出来る。なおまた、同一ないし異なるポリマーマトリックス形成剤を使用して多層塗料を実施することも出来る。

また必要であれば、上記の塗料方法を繰り返すことにより、医療機器、器具、用具の表面の連続

を厚くしたり、各層に異なる抗菌剤を使用することが出来る。

本発明の別な実施形態によれば、医療機器・器具・用具の表面部分には、ビグアニドと増粘の粉末混合物を含む抗菌性の組成物を直接に塗布することが出来る。塗布の方法は、粉末が当該表面に確実に行着するような方法である。このような方法の一つによれば、粉末化した抗菌剤を可溶な増粘剤として付着層に塗布して表面部分における微生物の増殖に対する高度の保護を実施しながら同時に接着性の低下を防ぐことが出来る。その他の手段としては、粉末を塗布する前に接着剤と混合すること、表面には接着剤と粉末化した抗菌剤を交互に含有する領域を作ることである。あるひとつの選択的方法において、ビグアニドと増粘、出来ればスルファジアジン酸塩と酢酸クロルヘキシジンの混合物を含む粉末を、ゴム手袋が製造過程でまだ濡かい、ないし／および半乾燥の状態である間に、このゴム手袋に塗布した。この手袋を室温にまで下げた後粉末がよく付着する

ことを見出した。

また、本発明によれば、医療機器・器具・用具、特にカテーテルの内外両面ともに膜層を形成するには及ばないことが理解されるであろう。畢竟、外周にだけ被覆を施したカテーテルでも十分な予防となり、かつカテーテルによって人体に与えられる物質に対する化学的ないし生物学的干渉にもならないことが判明している。また、たとえば、患者に血液を供給する場合に使用するIVカテーテルの外周に抗菌剤とヘパリンを含むコーティングを施すような事例も可能である。別の事例においては、カテーテルの内面に凝固阻害剤の入った塗料を塗布することによって凝固阻害剤の経路が遮断されないようにすることも可能である。このような特定の選択事例はすべて本発明の技術範囲に含まれるものである。

塗料ビヒクルの濃度、抗菌性組成物、塗料の組成物、ならびにこれらで形成した塗料は、以下の代表的な事例に示すように任意に選択可能なものである。酢酸クロルヘキシジンとスルファジア

ジンを選択的に組み合わせた事例においては、これらの薬剤の比率を各、1：9から9：1までの範囲に取ることで好ましい結果が得られた。さらに、このような濃度の抗菌剤の組み合わせにおいては、重量比で最終被覆の10～70%の抗菌剤にすることが望ましい。

以下の実施例によって本発明を更に詳細に説明する。特に規定しないかぎり、以下の事例において使用するスルファジアジン酸塩 (A g S D) は粒度5ミクロン以下の微細化生成物である。

ただし、本発明によれば上記のものより大きな平均粒度の膜のないスルファジアジン酸塩を含む膜も有用であり、粒度の選択は医療機器・器具・用具としてどのようなものを使用するかにも依る。

実施例1

本発明によって使用する塗料ビヒクルを以下のようにして調製した。すなわち、

5 cc の N-エチル-2-ピロリドン (N E P) に 1 g の酢酸クロルヘキシジン (C H A) を添加

した。この混合物をセ氏50～60度で加熱して C H A が溶解するまでヴォルテックス*攪はん機で攪はんした。

次に N E P の C H A 溶液に 10 cc のテトラヒドロフラン (T H F) を加え、こうして出来た混合物を完全に攪はんして均質な溶液とした。

50 cc の T H F にダウケミカル社のペレタン 2363-80A E * 3 g を添加した。この混合物を T H F の沸点付近、すなわちセ氏65～70度に加熱し、ポリウレタンが溶解するまでヴォルテックス*攪はん機で攪はんした。

35 cc の T H F に 1 g のスルファジアジン酸塩 (A g S D) 粉末を懸濁させ、これをヴォルテックス*攪はん機で強くかきまわして均質な懸濁剤とした。上のようにして調製した N E P と T H F の C H A 溶液に再度ポリウレタン溶液を配合し、かきまわして透明な溶液にした。塗料ビヒクル調製の最終段階として、T H F の A g S D 懸濁物を添加し、こうして出来た混合物全体をかきまわして均質な懸濁剤にした。このようにして、結局 C H A

1%、A_gNO₃ 1%を抗菌剤として含み、さらに3%の医用ポリウレタンを含む塗料ビヒクルを得た。この場合の溶媒は、5%のNMPと95%のTHFを含む溶剤の混合物であった。CFAが塗料ビヒクルの溶剤であるのに対し、A_gNO₃は均質な懸濁液であった。

上記のようにして得た塗料ビヒクルをペレタン #2363-90Aで製作した1Vカテーテルに塗布した。このカテーテルを塗料ビヒクルの中に浸漬する一方向、この塗料ビヒクルをつづけておきまぜて均質な懸濁液を得た。その後、塗布済みのカテーテルを乾燥させた。このようにしてカテーテルの表面に塗料をしっかりと付着させることが出来た。前記の第3表にしたがってカテーテルの切片について生物検定をしたところ、6日以上にわたりビヒクル生物に対抗する活性の検出されることが示された。

実施例2

可溶性塩類と非水溶性クロルヘキシジンで1Vカテーテルと周カテーテルを被覆する方法

溶液中の出来物質としての抗菌剤を細粉以外の

の非水溶性薬品塩基クロルヘキシジンを別々に溶解した。DMAc 3.0 mlの中に5gのポリウレタン、ペレタン2363-90A #を溶かし醇酸樹脂溶液、クロルヘキシジン溶液と混合した。この溶液と酢酸エチル5.0 mlを混ぜて塗料ビヒクルを作り被覆として利用した。

方式2

塗料ビヒクルとしてDMAc/酢酸エチル(1:1)混合物に入れたものは、0.3%のA_gNO₃、0.15%のスルファジアジン、それに1~2%のクロルヘキシジン、6%のポリウレタンである。

この塗料溶液の調製方法は、クロルヘキシジン溶液にスルファジアジンを添加したこと、およびこうして均質な分散物を形成した点以外は上記の方式1と同じであった。この溶液を使用して医療器具・器具・用具(たとえば、カテーテル)を少なくとも1回、塗料の浸漬、噴霧ないし塗布に供した。

方式1および2によって調製した塗料溶液を一連のカテーテルに塗布し酸化銀を塗布した市販の

形態にすることが必要になる場合がある。本発明は以下に示す2つの方式のいずれをも使用出来るが、溶液中の、ある種の抗菌剤の発酵物質で被覆する場合には、このうちの一つを用いるのが最もよいことが判明した。すなわち、

方式1

塗料ビヒクルに含まれるのはDMAc/酢酸エチル混合物(1:1)の中の1%A_gNO₃ + 1~3%非水溶性薬品塩基クロルヘキシジン + 6%ポリウレタンである。

非水溶性のクロルヘキシジンは、まず、醇酸クロルヘキシジンのクロルヘキシジンを沈降させて調整した。このクロルヘキシジンは塗料ビヒクル中の他の成分とクロルヘキシジンとが反応するような場合に塗料として使用する。たとえば、クロルヘキシジンの酢酸塩ないしグルコン酸塩は水溶液中ですぐに醇酸銀と反応し、それぞれが不溶性化するという好ましくない結果になる。

塗料ビヒクル(0.0-0.6%の濃度)

DMAc 1.0 mlの中に1gの醇酸銀と1gの

カテーテルと比較してみた。カテーテル2号と6号は上記の方式1によって調製したものである。カテーテル3、5および7は上記方式2で調製した。カテーテル1と4については、第1表にしたがい、第1表による塗料を換用して調製した、カテーテル4のクロルヘキシジンは上記方式1にいう非水溶性のものであった。

第4表に記載した試験については後述する。トリプトカゼ大豆培養液(TSB)における活性は下記のような生物検定法によって決定した。すなわち、

1. ラテックス膜カテーテル

5ccのトリプトカゼ大豆培養液(TSB)の中に2cmの切片を浸漬し、あらかじめ6.0g/mlで0.3の吸光度に調整してあった1.0×10⁶ CFUの基底ブドウ球菌と大腸菌の1:1混合物に感染させた。

2. 1Vポリウレタン

上記と同じようにして2cmの切片を浸漬の10⁴ CFUの黄色ブドウ球菌に感染させた。

阻止剤は表施例5に記載した生物検定法にしたがって決定した。養体内腔（アガールメン）試験を以下のようにして行った。すなわち、

培養試験管の中で5ccのトリプトカゼ大豆培養液（TSB）を固形化した。コルク栓塞凡器を用いて管内の液の中心液を取り除き、内腔を残し、この内腔の中に内腔の開閉口と大体同じ形状の液置カテーテルの4cm切片を挿入した。カテーテルを挿入する前に内腔の中に1.2ccの無菌の尿を入れた。カテーテルを挿入した後、50%の太極菌と50%の表皮ブドウ球菌の混合菌 2×10^8 CFUを含む懸濁液からなる細菌物をカテーテルに隣接する内腔の上部開口部の周辺に塗布した。

培養試験管を 37°C で静置した。その後、試験を實施した期間全体にわたり、24時間毎に一週ずつ、カテーテルと内腔から0.2ccずつ尿を取り、かつ内腔には、50%太極菌と50%表皮ブドウ球菌の細菌物 2×10^8 CFUとともに静置しておいた無菌の尿0.2ccを新たに与えた。同時に、0.01ccの尿液を内腔から取り、血液濃度平

衡の上に捕え、検体内に微生物が存在するか否かを調べた。

市販の液置カテーテルと本発明によるカテーテルとを比較したところ、さらに有意な改善が見られた。すなわち、阻止や殺菌度も大きくなる。第5表はこの一連の試験の結果を示したものである。

第 5 表 (1)

尿カテーテルの抗菌効果

カテーテル液置中の菌物 養体内腔試験（日数）

1. スルファジアジン酸銀	7 (静置)
2. 硝酸銀	5 (静置)
3. 硝酸銀+スルファジアジン	7 (静置)
4. クロルヘキシジン	> 15 (殺菌)
5. スルファジアジン酸銀 + クロルヘキシジン	> 15 (殺菌)
6. 硝酸銀+クロルヘキシジン	> 15 (殺菌)
7. 硝酸銀+スルファジアジン + クロルヘキシジン	> 15 (殺菌)
8. 酸化銀（バクスター）	

第 5 表 (2)

尿カテーテルの抗菌効果

カテーテル液置中の菌物 TSB下での活性

1. スルファジアジン酸銀	2
2. 硝酸銀	1
3. 硝酸銀+スルファジアジン	2
4. クロルヘキシジン	> 10
5. スルファジアジン酸銀 + クロルヘキシジン	> 10
6. 硝酸銀+クロルヘキシジン	> 10
7. 硝酸銀+スルファジアジン + クロルヘキシジン	> 10
8. 酸化銀（バクスター） トラベノール	0
9. 菌物なし（対照）	0

実施例3

薬液塗布

時には、薬用ポリウレタンと生物活性剤、あるいはシリコン（PSI）を含む場合とそうでない場

トラベノール	1 (静置)
9. 菌物なし（対照）	0

第 5 表 (3)

尿カテーテルの抗菌効果

カテーテル液置中の菌物 阻止剤（cm）

1. スルファジアジン酸銀	11
2. 硝酸銀	9
3. 硝酸銀+スルファジアジン	11
4. クロルヘキシジン	20
5. スルファジアジン酸銀 + クロルヘキシジン	20
6. 硝酸銀+クロルヘキシジン	20
7. 硝酸銀+スルファジアジン + クロルヘキシジン	20
8. 酸化銀（バクスター） トラベノール	20
9. 菌物なし（対照）	0

以下 参照

合がある)と生物活性剤を塗布する原カテーテルないし単層カテーテルの表面特性が十分でないことがある。この問題を解決するため、本発明はさらに第2の(あるいはそれ以上の)被覆を提供する。

医用ポリウレタンの乾燥した膜の上から、ヘキサソランに溶かした0.5~5%、出来れば、2%のダウケミカルMIX 4195のようなシリコンを溶解、浸漬その他の方法で塗布することにより、第8図に示すような、調整済み放出特性を阻害せず、生地が平滑で、潤滑性にすぐれた医療機器・器具・用具、特にカテーテルの被覆をつくることが出来る。

以下参照

図 6 表

T S B 増地における抗凝固効果の保持

実験例	増地用シリカコート					
	1	2	3	4	5	6
1	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	1+
4	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	1+	2+
6	0	0	0	0	0	1+
7	0	0	0	0	0	1+
8	0	0	0	0	0	1+
9	0	0	0	0	0	1+

対照カテーテル

抗凝固なし 重複 (+)

T B D + アスチノールあるいはT B A C T 溶液エチレンに溶かした3%のペレタン #2363-3048E の医用ポリウレタン塗布で塗布したカテーテルの2cm切片にヘキサソランに溶解した2%のMIX 4 --

4195被覆を塗布して2度目の被覆を形成した。溶剤を完全に除去した後、10⁴ C F U の黄色グラウ球管を含むT S B 5 #6中にこの切片を懸濁化し、セ氏37度で静置した。全体で7日間、24時間ごとに、目視による増地の測定およびコロニー数の計算によって増地における細菌の増殖を測定し、カテーテルの切片を新しい増地に移して実験を繰り返した。

7日間細菌の増殖を阻止することが出来た。のみならず、カテーテルの表面がそれまでよりも平滑になった。この多層塗布過程のブライマーには塗料ビヒクル中に0.2%~2%、できれば1%の濃度でP L A を使用することができ、その結果改良を見た。

実施例 4

シリカコートへの抗凝固剤とヘパリンないし疎水性ポリスチレンの塗布

ある種の医療機器・器具・用具については抗凝固効果を高める生物活性剤を備えていることが重要になることがある。これにつき、抗凝固効果を低下さ

せずにマトリックスに他の生物活性剤を配合することが可能であると判明した。

好ましい一つの実施態様として、ポリウレタン製カテーテルに1%クロロヘキシジン、1%A B S D ならびに0.2%のヘパリンを含む医用ポリウレタン塗料ビヒクルのコーティングを施した。同じようにして疎水性ポリスチレンを調整配合した。

下記の第7表に示すのは、塗料ビヒクルにヘパリンを添加しても被覆医療機器・器具・用具の抗菌活性の妨げにならないことを示すデータである。

第 7 表

ヘパリン塗布カテーテルの抗凝固効果保持

実験例	抗凝固剤の保持 (日数)	
	ヘパリン有	ヘパリン無
3 管内腔カテーテル	5	6
単層内腔カテーテル	4	4

以下 参照

試験は前記の場合と同様にTSSB培地で実施した。塗料は以下のようにして作った。すなわち、0.2 gのヘパリンを2~3 ccの水に溶かし、これに7 mlのエチルアルコールを加えた。3 gの医用ポリウレタン、すなわち、ベレタン®を7.5 mlのTHFに溶解し、この中にヘパリンの溶液を混入した。また、1.5 mlのエタノールに1 gの酢酸クロロヘキシジン®を溶解し、次いでこの中に1 gのAg₂SO₄を懸濁させた。この抗菌剤溶液をポリウレタン溶液と混合し、絶えずかき混ぜながら均質な懸濁液を得た。この後、カテーテルを溶液内に浸漬し、乾燥させてから試験に供した。塗膜形成は以下のような段階を経て行なうことも出来る。すなわち、抗菌剤マトリックスを先ず塗布し、次いで第二層としてヘパリンマトリックスを塗布することが出来る。

実施例5

2種の市販動脈移植片に本発明による抗菌被覆を施した。そのうちの一つは、直径8 mmの強化発泡ポリテトラフルオロエチレン (PTFE) 血管

移植片としてゴルテックス®の商品名で販売されているPTFEであった。第二のものは、バード社がダクロン®の名前で販売している6 mmストレートウープ®動脈移植片3 mmのビブラシル®を2.0 ccのNBFに溶解することによりこれらの塗料ビヒクルの100 mlのバッチ分を調整した。これとは別に1 gのCHAを5 ccのNBFに溶かした。所要量、すなわち1 gまたは0.5 gのポリウレタンを5.0 ccのTHFに、また同量のPLAを2.5 ccのTHFに溶解した。こうして出来た4種の溶液を混合し、完全に混和して塗料ビヒクルをつくった。

使用したポリウレタンはベレタン2363-B04Eである。PTFEの切片はその独特の構造のために多数の空隙のない間隙をもっており、移植片の中心まで塗料ビヒクルが浸透するためには、塗料ビヒクルの存在下で切片を強くかき混ぜるかあるいは真空処理が必要がある。これに対し、組み合わせ移植片の場合には、塗料ビヒクルの中でかきまわすだけで良好な浸透が得られる。次いで、これ

らの生物被覆を2つとも乾燥させる。

ダクロン®移植片の表面に形成した塗料の付着は良好であった。PTFE移植片の場合には、その表面特性のために表面に塗膜を保持出来なかった。しかしながら、塗料組成物は間隙内に保持され、乾燥後、コーティング1の場合には医用ポリウレタン1重層部、PLAが1重層部、CHAが1重層部、ビブラシルを1重層部、それぞれ含有する塗料組成物、コーティング2の場合には、PLAとポリウレタンをおのの0.5重層部、CHAを1重層部、ビブラシルを0.5重層部含有する塗料組成物を保持することが出来た。

処理を終えた移植片の活性を以下のような2種の生物検定法によって決定した。すなわち、

- 生物検定法A:** 2 cmの移植片切片を5%のヒツジの血液系平板に埋め込み、これに2×10⁴ CFUの黄色ブドウ球菌を接種した。阻止帯を測定して活性を定めた。抗菌性活性がなくなるまで、毎日、移植片切片を新たに接種した平板に移した。
- 生物検定法B:** 移植片の1 cm切片を5 ccのトリブ

トカーゼ大腸培養液 (TSSB) に接種し、これに10⁴ CFUの黄色ブドウ球菌を接種した。24時間後、37度で静置した後に濁度なしの場合には、静置と見なした。移植片は毎日新しいTSSBに移して接種を行なった。

生物検定法

グループ	日 数			
	阻 止 帯 (mm)			
	(1 日)	2	3	4
PTFE (1)	23	19	16	12
PTFE (2)	29	20	16	12
バード (1)	29	15	12	12
バード (2)	29	15	14	11.5
無処理対照物	0			

生物検定法

処理されたグループはいずれも10日以上にわたって活性を示した。

無処理対照物は1日経過した後、高い増殖数と濁度を示した。

実施例6

発泡ポリテトラフルオロエチレン (PTFE)

製のヘルニアパッチを以下の方により、ホリ乳酸の生物分解性マトリックス内で、スルファジアジン酸銀とクロルヘキシジンを含む懸濁液状の物質に浸漬した。

(1) 9の割合で95%のエタノールとTHFを含有する溶剤混合物の中に0.5%の酢酸クロルヘキシジン、0.5%のスルファジアジン酸銀および1%のホリ乳酸(分子量 14,000)を混合して浸漬ビタルを調製した。この混合物の中で酢酸クロルヘキシジンとPLAは溶液、スルファジアジン酸銀は懸濁状態である。2×2cmで厚みが約0.5cmの発泡PTFEヘルニアパッチを上記の浸漬ビタルの中に5分間浸漬し、紐えずから湿せながら物質な懸濁物をつかった。このパッチを懸濁物から取り出し、1分間空気乾燥させた後、24時間を氏40度のオーブンに入れた。

上記の実施例5に記述した生物検定法を用いてこのパッチの抗菌効果を評定した。1cm²の切片を放線菌切出してTSBに浸漬し、セ氏37度で水浴しんとう培養液の中に入れておいた。TSB

は毎日取り換え、時間間隔をずらして4つの切片を取り出して阻止帯を調べた。その結果を次表に示す。

浸漬日数	1日経過後の黄色ブドウ球菌に対して阻止帯の長さ(mm)
0	2.4
1	2.2
3	2.0
5	2.0

実施例2

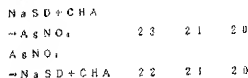
スルファジアジン酸銀とクロルヘキシジンのヘルニアパッチへの1:1配合

発泡PTFE製のヘルニアパッチの間隙が小さすぎて十分な分子量のスルファジアジン酸銀(AgSD)が入りきらない。そこでこのパッチをスルファジアジン酸ナトリウム(NaSD)と酢酸銀で処理することによりスルファジアジン酸銀を1:1配合しては浸漬させた。パッチの間隙にスルファジアジン酸銀と酢酸クロルヘキシジン(CHA)を配合するについては以下の方法を利用した。

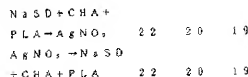
実施例5の生物検定法により、1cm²の切片を放線菌切出してTSBに浸漬し、セ氏37度で水浴しんとう培養液の中に入れておいた。TSBは毎日取り換え、時間間隔をずらして4つの切片を取り出して阻止帯を調べた。

塗布方法	阻止帯(日数)
	1 3 5

方式A



方式B



実施例3

本発明によって使用する塗料ビタルは以下の

1. 2×2cmで厚みが約0.5cmの発泡ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)ヘルニアパッチを、まず、以下のものに浸漬した。すなわち、

(イ) 0.5%のスルファジアジン酸銀と0.5%の酢酸クロルヘキシジンの95%エタノール溶液。2〜3分間、取り出してから約1分間乾燥させた。

(ロ) 次に、このパッチを0.25%の硝酸銀溶液に2〜3分浸漬し、取り出してから乾燥させた。この後パッチを24時間、セ氏40度のオーブンに入れた。

2. 上記の1と同じように処理した。ただし、最初の溶液に含まれていたのは、0.4%のスルファジアジン酸銀と0.5%の酢酸クロルヘキシジン、1%のPLA(分子量14,000)の95%エタノール：THF(10：90)混合溶液。また、方式1と2の代わりに、最初の浸漬を硝酸銀溶液で行ってから、次いで、スルファジアジン酸銀と酢酸クロルヘキシジンの混合物に浸漬した。

本発明法によって処理したパッチの抗菌効果は定

ようにして調製した。すなわち、5ccのN-エチル-2-ピロリドン(NEP)の中に1gの結晶クロルヘキシジン(CHA)を加えた。この混合物をセ氏50〜60度に加熱し、CHAが溶解するまでポルテックス®調はん器の中でかき混ぜた。

次いで、NEPの中のこのCHAに10ccのトリヒドロフラン(THF)を加え、この混合物を完全に混ぜて均質な溶液をつつた。

50ccのTHFにダウミカル社のペレタン®2363-30AR 3gを加えた。この混合物をTHFの沸点付近、すなわちセ氏 65〜70度に加熱し、ポリウレタンが溶解するまでヴァルテックス®調はん器で攪はんした。

35ccのTHFに1gのスルファジアジン酸塩(AgSD)粉末を懸濁させ、これをヴァルテックス®調はん器で攪かきまわして均質な懸濁物とした。上のようにして調製したNEPとTHFのCHA溶液に今度はポリウレタン溶液を配合し、かき混ぜて透明な溶液にした。燃料ビヒクル調製の最終段階として、THFのAgSD懸濁物を添

加し、こうして出来た混合物全体をかき混ぜて均質な懸濁物にした。このようにして、結晶CHA 1%、AgSD 1%を抗腐蝕剤として含み、さらに3%の医用ポリウレタンを含む燃料ビヒクルを得た。この場合の濃度は、5%のNEPと95%のTHFを含む溶剤の混合物であった。CHAが燃料ビヒクルの溶剤であるのに対しAgSDは均質な懸濁物であった。

上記のようにして得た燃料ビヒクルをペレタン®2363-30ARで製作した1/4カーテルに塗布した。このカーテルを燃料ビヒクルの中に浸漬する一方、この燃料ビヒクルをつづけてかき混ぜて均質な懸濁物を得た。その後、培養釜のカーテル面に燃料をしっかりと付着させることが出来た。

実施例2

スルファジアジン酸塩(AgSD)とクロルヘキシジン(CHA)の相乗効果

下記に記述する実験結果は、銀塩、特にスルファジアジン酸塩、クロルヘキシジンなしの腐

蝕を医療機器・器具・用具の表面に塗布すると抗腐蝕性の期間が長くなることを示している。さらに、試験管内実験によるとクロルヘキシジンはスルファジアジン酸塩と配合すると相乗効果をあらわし、したがって、抗菌スペクトルを拡大する。またAgSDとCHAを組み合わせるとクロルヘキシジン単独使用の場合より早く99.9%の細菌集団を殺すことが出来る。このことは、医用手袋やコンドームにこれを使用する場合に重大なことである。さらに、包帯などの保護物(エポック®保護物)にスルファジアジン酸塩とクロルヘキシジンを含布したもののシェードをすする・エポキシ-ペース(結露層)と黄色ブドウ球菌の混合培地に対する阻害率について試験の結果、相乗効果が認められた。

医療機器・器具・用具からの海軍物質中の薬剤含有量と比率を決定する分析方法

銀(Ag)、スルファジアジン(SD)、および結晶クロルヘキシジン(CHA)の濃度は次の

ようにして決定した。すなわち、

銀とSD

医療器具(カーテル)に放射性のスルファジアジン酸塩(¹¹⁰AgSD)を塗布し、初期の放射性を測定した後これらを培養液または生理的食塩水の中に入れた。カーテルは毎日新しい培養液または生理的食塩水の中に移し、カーテルの切片に残存する放射能をニュートリア・シグマ1185自動ガンマ計測器によって計測した。遊離したSDの量は、熱変計算方式(プラットン・マール法)を利用し、培養液中のSD含有量を決定することによって測定した。

カーテルの当初のSDレベルは0.2モルの硝酸でカーテルからSDを抽出して決定した。

CHA

CHAのレベルは、ヒタチ®2000ダブルビームUV/VISシステムを使用して分光測光学的(231nm 254nm)に定めた。当初のレベルは、加熱したエタノールをもちいてカーテルからCHAを抽出して測定した。また、培養液中に

遊離したCH₄Aについても分光測光学的に測定した。これらの分光測光学的レベルは閉止初試験のような生物検定法によって検証した。

試験管内実験

2 mlのトリプトマーゼ大豆培養液(TSB)のシェードモナス・エルジノサ(試験菌)と黄色ブドウ球菌の混合培地(各微生物とも10⁵ CFU)に種々の濃度のスルファジアジン酸根のないクロルヘキシジンを含む培地または組み合わせて相対照培地といっしょに静置した。これらの培地から0.1 mlの部分標本を取り出し、10分、20分、40分毎に10 mlに稀釈した(1から10までの係数)。これらの稀釈標本0.2 mlを血管革天平板に接種増殖し、24時間静置した後、コロニー計算をした。その結果を第8表に示す。

以下参照

その結果として以下のことが判明した。

1. クロルヘキシジンはすばやく作用し、20分後には微生物を殺す。
2. スルファジアジン酸根には著実かつ長時間にわたって微生物の増殖を抑制する力がある。(下記の包帯等保清物の例を参照)。
3. AgSDとCH₄Aを組み合わせると、殺菌時間は早くなり(10分後)また停止の時間が長くなるので、種々に使用する場合よりもずっと優れている。

すなわち、結果としては、AgSDとCH₄Aを組み合わせ使用の場合に抗菌活性は早く現われ、長時間持続し、相乗効果を示し、このような抗菌剤を単独に使用したの場合よりも優れた成果をもたらす。

実験例10

また、第9表に示すようにクロルヘキシジンと他の抗菌剤を組み合わせた場合にも相乗効果が得られる。

第9表

相乗効果

抗菌剤	濃度 (マイクログラム/2 ml)	コロニー形成単位		
		10	20	40分
なし	0	>10 ⁶ (S&P)	>10 ⁶ (S&P)	>10 ⁶ (S&P)
AgSD	1.0	2×10 ⁵ (S&P)	1×10 ⁵ (S&P)	1.2×10 ⁵ (S&P)
CH ₄ A	1.0	1×10 ⁵ (S)	0	0
AgSD+CH ₄ A	1.0+1.0	0	0	0
AgSD	0.5	>10 ⁶ (S&P)	>10 ⁶ (S&P)	>10 ⁶ (S&P)
CH ₄ A	0.5	1×10 ⁵ (S)	3.7×10 ⁴ (S)	2×10 ⁴ (S)
AgSD+CH ₄ A	0.5+0.5	0	0	0

S & P = シェードモナス・エルジノサ(試験菌)と黄色ブドウ球菌

S = 黄色ブドウ球菌

第9表

試験管内の黄白ブドウ球菌に対する他の化合物とクロルヘキシジンの相乗効果

培地の菌物濃度	コロニー計算(分)	
(単位: マイクログラム)	20	40
スルファジアジン酸根100	9,500	8,000
酸化銀100	7,500	3,000
炭酸銀100	9,200	6,000
酢酸クロルヘキシジン100	6,250	4,000
スルファジアジン酸根50		
+ 酢酸クロルヘキシジン50	4,800	0
酸化銀50+		
酢酸クロルヘキシジン50	3,700	0
炭酸銀50+		
酢酸クロルヘキシジン50	3,700	0
硝酸銀100	10,500	11,000
非水溶性クロルヘキシジン100	6,000	3,000
硝酸銀50+クロルヘキシジン		
50、非水溶性	100	?
対照物	10,000	15,000

第9表につき、製品を含む3×2の黄色ブドウ球菌T.S.B培地(10⁴ C.F.U./g)を1時間、セ氏37度で静置してから、コロニー計算を行なった。この結果、根端とクロルヘキシジン塩との間にさらに大きな相乗作用のあることが判明し、60分経過する頃には完全に微生物の増殖が阻止されたが、これらを単独で使用した場合には部分的な阻止にとどまった。

実施例11

コーティングされた医療用具の増製方法及び抗菌活性の評価

ある医療用具は、コーティング材料として生体界面ポリウレタンに充分に適合するとは言えない材料で構成されており、適合するマトリックスとして生体界面シリコンの使用が要請されているが、このポリウレタン(PLA)のような生物分解性のポリマーを共に用いても用いなくても良い。

方法A

クロルヘキシジン二酢酸をシリコンの酢酸エチル溶液1から10%、好適には5%と均一に混合

するか、または分子量2000のポリウレタンを0.2から2%、好適には0.5%または1%含有するシリコン溶液と均一に混合する。前記医療用具を、室温下に保存したこの懸濁液に10秒浸漬し、用いたシリコンは、シラスチックメディカルアドヒーズンシリコンタイプA (Silastic® Medical Adhesive Silicone Type A) であった。

方法B

クロルヘキシジン二酢酸0.5~1.0%を酢酸エチル中1%PLA溶液と均一に混合する(PLA分子量2,000, 44,000, 100,000および300,000と適量)。この抗菌性懸濁液を水中で50℃に保ちながら連続的に混合する。この懸濁液中にコーティングを行う医療用具を1分間浸した後、取り出し乾燥する。

上記二方法において、その他の抗菌剤を以下に示すように単独または組み合わせて用いることができる。

ゴム平塊のコーティング

医療用ゴム平塊の指部を洗浄後乾燥し、上記の

方法Aで増製した抗菌性懸濁液を用いて(a)クロルヘキシジン酢酸(CHA)、(b)CHAとスルファジアジン塩(SAD)、(c)CHAとスルファジアジン塩(SAD)、(d)CHAとSADで連続コーティングを行った。この試験で用いたシリコンはシラスチックメディカルアドヒーズンシリコンタイプA (Silastic® Medical Adhesive Silicone Type A) とMDX-44159(活性ポリジメチルシロキサンと脂肪酸溶液およびイソプロパノール溶液の混合溶液から成る溶媒ポリジメチルシロキサンを溶かすための溶媒の等量から成る液体)の重量当量混合物であった。用いたPLAは、ポリサイエンシズ社、ウェリアントン、ペンシルバニア(Polysciences, Inc., Warrington, Pennsylvania)から入手した種々の分子量を持つポリ(ε-乳酸)であった。PLA-2000は分子量2000である。前記懸濁液は以下の組成である。

1. 10%CHA+10%シリコン+0.5%PLA-2000
2. 5%CHA+5%SAD+10%シリコン+0.5%PLA-2000

3. 10%スルファジアジン塩+10%シリコン+0.5%PLA-2000
- 抗菌力は、培養液2×2に付きそれぞれ10⁴ C.F.U.を有する病原菌(*Pseudomonas aeruginosa*)と黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)の混合培養液に対して試験した。

コーティングした指部を培養試験管中に入れ、前記混合培養液含有5%アルブミン溶液2mlを加え、37℃でインキュベートした。接種率は、10、20および40分後に一定量を取り血漿絮天プレート上で菌数培養しコロニーを計数した。結果を下記の表Xに示す。

以下 表X

黄色ブドウ球菌 (Staph. aureus) と粘菌類 (E. asburiana) のコロニー形成
(コロニー形成単位 - CFU/2 ml培養液)

手袋の抗菌剤	10分		20分		40分	
	黄色ブドウ球菌	粘菌類	黄色ブドウ球菌	粘菌類	黄色ブドウ球菌	粘菌類
CHA	8×10^3	0	2×10^3	0	0	0
CHA + AgSD	4×10^3	0	0	0	0	0
AgSD 5×10^3	1×10^4	1.2×10^4	5×10^3	8×10^3	4×10^3	
無し (対照)	1×10^4	1×10^4	1×10^4	1×10^4	8×10^3	

抗菌効果が有意に保持されていることを示した結果を、以下の表X-1に示した。

以下参照

抗菌カテーテル上の抗菌剤	表 X-1 コーティングした抗菌カテーテルの抗菌剤の殺菌		殺菌率 (%)		試験法	
	コーティング液 中の抗菌剤濃度	時間 (日)	TSB 培養液	TSB 培養液	TSB 培養液	TSB 培養液
方法A-CHA	10	5	4	3	5	
方法A-CHA	5	4	3	5		
方法A-AgSD	5	2	2	5		
方法A-CHA+AgSD	5+5	3	3	>7		
方法A-無し (対照)	10	0	0	0	0	
方法B-CHA	10	6	4	4	>7	
方法B-CHA	5	4	3	5		
方法B-AgSD	4	2	3	5		
方法B-CHA+AgSD	5+5	3	3	6		
方法B-無し (対照)	0	0	0	0	0	

CHA=クロルヘキシジン塩
AgSD=スルファジジン塩

特開平2-17071 (28)

これらの結果から、CHA+AgSDの組み合わせ平發上に使用すると細菌増殖抑制が向上しかつ持続することが示された。

実施例1.2

医療カテーテルのコーティングと抗菌剤評価

上記実施例1.1のAとBに記載の方法を用いて、種々の量のクロルヘキシジンおよび/またはスルファジジンを含む方法A記載のシリカチックオキシカルアデヒシブシリコンタイプA (Silastic Medical Adhesive Silicone Type A) および方法B記載のシリカ含有コーティング材料で医療ゴムカテーテルをコーティングした後、黄皮ブドウ球菌 (Staph. sci) と 大腸菌 (E. coli) の混合液 10⁴ 個を接種したトリプチンブドウ糖スライス (TSB) 5 mlまたは5 mlのいすれかなる0.5 mlの切片を浸した。37度で24時間インキュベーション後の増殖を顕微鏡下細菌培養を定量的に求めた。この切片を再接触した新鮮増殖に移した。医療カテーテル切片が抗菌活性を示さなくなるまでこの操作を繰り返した。生物

実施例 1.3

クロロヘキシジン酢酸と生物分解性ポリマー含有コーティングのポリウレタン製経路用カテーテル上に乾注を施す

上記実施例 1.1 の方法 B に述べた方法を用いて、生体医薬ポリウレタンのペレサック® (Pellethane®) 2363-804E で製造された経路用カテーテルを、まず最初、95%エタノールと7%酢酸エチルから成る溶媒中に1%クロロヘキシジン酢酸を含有するコーティング材料でコーティングした。第二回目には、95%エタノールを10%、TBPを90%含有する溶媒中に1%クロロヘキシジン酢酸とペレサック® (Pellethane®) 2363-804E 3%を含むコーティング材料を用いた。第三回目には、1%クロロヘキシジン酢酸、1種のポリメチルシロキサンである5%シラスチック® タイプ A メディカルアドヒーズ (Silastic® Type A Medical Adhesive)、およびアミノ基とポリジメチルシロキサンの共重合体5%と脂肪酸とイソプロパノールの混合溶媒50%から成る1種のシリコンで

あるMDX 4-4159 2%から成るコーティング材料を用いた。さらに、各国のそれぞれのコーティング材料には、1%濃度の生物分解性ポリマーが含有されていた。併記ポリマー類はポリサイエンス (Polyscience) から入手した。

実施例 1.2 に記載の操作を用いてコーティングしたカテーテルの切片 2.0 cm を試験した。得られた結果を以下の表に要約した。

生物分解性 ポリマー類	1 日阻止率 (%)		
	CERA のみ	EGS クロト ンと CERA	シリコン と CERA
ポリ(乳酸) 分子量 100,000	21	21	20
ポリカプロラクトン	20	19	19
ポリヒドロキシ ブチレート 分子量 20,000	20	21	21

黄色ブドウ球菌 (Staphylococcus) (10⁶ 個) を接種した血液系培養培地プレート上で阻止率を調べた。

実施例 1.4膜コーティング

生体医薬ポリウレタンと生物活性薬剤、またはシリコン (PLA 含有または PLA 含まず) と生物活性薬剤でコーティングした膜経路用カテーテルまたは静注用カテーテルは、期待に十分に合うような表面特性を持っていないことがわかってきた。この問題を克服するため、本発明はさらにもう一層 (またはそれ以上) のコーティングを行うことを提供する。

実施例 1.1 に記載の MDX 4-4159 のヘキサシロ液のような 0.5 から 5% のシリコン液体、好適には 2% のシリコン液体を乾燥後スプレー、浸漬またはその他の方法で生体医薬ポリウレタン上にもう一度コーティングすると、表 1.4 に示したようにコーティングされた医療器具、特にカテーテルの異ざわりをやわらかくし、湿潤性および保持性を改良できる。

以下参照

表 1.4

7 日間の培養条件下における抗菌力の阻害

生物コーティング カテーテル材料	菌 数 (菌 落 / 日 数)						
MDX コーティング	1	2	3	4	5	6	7
1	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	1+	2+
4	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	1+	2+	4+
6	0	0	0	0	0	0	1+
7	0	0	0	0	0	0	1+
8	0	0	0	0	0	0	1+
9	0	0	0	0	0	0	1+
MDX コーティングなし	1	2	3	4	5	6	7
1	0	0	0	0	0	1+	1+
2	0	0	0	0	1+	1+	1+
3	0	0	0	0	1+	1+	1+
4	0	0	0	0	0	1+	1+
5	0	0	0	0	1+	1+	1+
6	0	0	0	0	0	1+	1+

付録カテーテル 線 (++)
抗菌剤含まず

THFとエタノールまたはDMACと酢酸エチルの溶液中の3%ペレサン® (Pellicon®) 2363-80AEを生体医薬ポリウレタンコーティング剤とした重鎖線状カテテル類 (AESD+CHA) の2cm切片に対し、MDX4-1159 2%ヘキサソラン溶液を用いて第二回のコーティングを行った。溶媒除去のために乾燥後、黄色ブドウ球菌 (Staph. aureus) 10⁸ 菌数を有するTSB 5 ml中にこの切片を入れた37℃で4インキュベートした。7日間におわり24時間おきに培地中の細菌増殖を可視濃度とコロニー計数で測定後、このカテテル切片を新鮮培地に移し実験を繰り返した。

細菌増殖は、7日の間、充分に抑制された。さらに、前記カテテル類はより滑らかな表面になっていた。この重鎖コーティング処理では、第一回コーティングにPLAを0.2から2%の範囲で経過には1%でコーティング材料として用いることができ、よい結果が得られる。

実施例15

静注用カテテル類における抗菌剤とヘパリン

上述の如くTSB培地で試験を行った。コーティングは以下の如く行った。エチルアルコールに希釈した水2-3cc中にヘパリン0.2gを溶解した。生体医薬ポリウレタンのペレサン® (Pellicon®) 2363-80AE 3gをTHF 75mlに溶解しヘパリン溶液をその中へ混合した。クロルヘキシジン溶液1gをエタノール15mlに溶解後、AESD1gをその中へ懸濁した。抗菌剤溶液をポリウレタン溶液と混合し、均一な懸濁液を作るため攪拌を続けた。カテテルをこの溶液に浸し乾燥後試験した。コーティングは同様に段階に分けて実施することができ、すなわち、抗菌剤とマトリックスの第一回コーティングとヘパリンとマトリックスの第二回コーティングである。

実施例16

創傷切傷のコーティング

ジョンソン アンド ジョンソン (Johnson and Johnson) のガーゼ包帯とデルマロックメディカル社 (Dermatlock Medical Corporation) 製造のエピロック® (Epilock®) 包帯に抗菌剤を

抗菌剤とヘパリンのコーティング

ある医療用具では、抗菌作用以上に生物活性を有するかどうか特に重要となる。この目的のため、前記抗菌剤を調製することなく他の生物活性薬剤をマトリックス中に組み込むことができることがわかった。

経適な実験例として、1%クロルヘキシジンと1%AESD+0.2%ヘパリン含有生体医薬ポリウレタンコーティング材料でポリウレタンカテテル類をコーティングした。ヘパリンはカテテルに抗凝固作用を与える。同様に、硫酸ダキストランを同量入れた。以下の表X3から、コーティング材料にヘパリンを付加してコーティングされた用具の抗菌活性が障害されないことを示すデータが得られた。

表 X3

ヘパリンをコーティングしたカテテル類における抗菌活性の保持

	抗菌活性の保持 (日数)	
	ヘパリン有	ヘパリン無し
三層内腔カテテル	6	6
単層内腔カテテル	4	4

コーティングした。これらのコーティングした装置は、上述の方法例および例を用いて調製した。

経腸管 (Es. aeruginosa) および黄色ブドウ球菌 (Staph. aureus) 混合培養液に対し、栄養寒天プレート上で阻止帯を調べた。

表 X4

ジョンソン アンド ジョンソン (Johnson and Johnson) 包帯の抗菌活性		コーティング溶液中の抗菌剤の阻止帯 (mm)	
包帯中の抗菌剤	の抗菌剤	の阻止帯 (%)	の阻止帯 (mm)
方法 A-C H A	10	27	20
方法 A-AESD	5	25	18
方法 A-C H A + AESD	5 + 5	25	20
無し (対照)	0	0	0

以下条目

表 XN-B

エポキシ樹脂 (Epoxy Resin) と硬化剤の組成法

硬化剤の種類	コーティング液液中 硬化剤の割合 (%)	粘度 (cP)				
		1	2	3	4	5
方法A-CMA	10	23	26	43	49	25
方法A-A&SD	5	30	35	43	21	23
方法A-CMA+A&SD	5+5	34	45	43	21	34
方法B-CMA	10	27	21	22	24	24
方法B-A&SD	5	31	35	35	0	0
方法B-CMA+A&SD	5+5	33	26	31	36	25
無し (参照)	0	0	0	0	0	0

ないよう微粒子層としてある粘着剤に適用すること。

4. 適用前に粉末抗菌剤を粘着剤と混合すること。

5. 抗菌剤含有生物分解性材料を前記粘着剤に付加し、分解によって徐放性となるようにする。

6. 抗菌剤含有スポットを粘着剤で塗り覆むようにすること。

7. 生物分解性または生物分解性でない抗菌剤含有粘着性組成物を提供すること。

要施例17

自動化製法工程によるゴム手袋表面における抗菌剤コーティング方法

本発明は、手袋のオートメーション製造においてとりわけ有用である。クロルヘキシジンとスルファジアジン環の組み合わせをコーティングする際に有用な方法が2つある。

方法1

ゴム手袋の典型的製造方法は、(1)溶融ゴムの中に型を浸すこと、(2)ゴム型を取り出しそれをドラ

これらの結果から、相乗効果の組み合わせによる効果と本処理の全体的効果を受けられる。創傷色帯は、片面のみに粘着剤を付着したのもみ出されている(傷口に付着するため)。このような場合、本発明はさらに、抗菌剤適用について7つの方法から成る。

1. 抗菌剤、好適にはスルファジアジン環およびクロルヘキシジンを総量で1-5%、溶解させる粘着剤を溶解せず、代わりに粘着剤をそのままにしておくようなキャリアー、例えばアルコール中に懸濁し、次に前記薬剤含有キャリアーを包帯上にスプレーするかまたはこの包帯を前記薬剤含有キャリアー溶液中に浸漬すること。

2. シリコンまたはポリウレタン(好適には1%)およびキャリアー(好適には酢酸エチル、TMSまたはEtO)含有溶液中に抗菌剤を入れ、包帯上にスプレーするかまたは包帯をその中に浸漬すること。

3. 粘着剤抗菌剤(好適にはスルファジアジン環およびクロルヘキシジン)を、粘着性を低下させ

イヤーに移すこと、(3)ドライヤーから手袋を付けたまま型を取り出し直ぐに打ち粉をまぶした後、冷やすこと、である。シリコンゴム乳剤(1-5体積%) + クロルヘキシジン(1-5% + 打ち粉(2-10%)) + 中にスルファジアジン環のアルコール溶液または水溶液を懸濁したものを、120度のドライヤーから出た手袋にスプレーする。この温度では、抗菌剤と打ち粉粒子は、手袋の軟かい表面および/または半溶融表面に良く付着する。抗菌剤活性は、この処理を行っても全く変化することなく、その理由は手袋が冷えるに伴い手袋の温度が低下するからである。コーティング工程においてその他の有機溶媒の存在が製造業者にとって問題である場合に、これは好まれる処理法である。

方法2

コンスターチ薬剤混濁打ち粉を粉末状態でスルファジアジン環(1-5重量%) + クロルヘキシジン(1-5重量%)と混合し、120度のドライヤーから手袋が出てきた時この混合物をスプレーし、冷やし始める。抗菌剤活性を高めた打ち粉は

手袋に保持される。

実施例 1-8

低分子性シリコン樹脂としてシリコン混合物を用い、吸着抵抗性でかつスルファジアジンとクロルヘキシジンを含む膜の形成

潤滑性でカテーテルに良く付着しかつ徐放性薬物放出のコーティングを得るためには、1 種のポリメチルシロキサンであるシラスチック・メディカルアドヒージブタイプ A (Silastic® Medical Adhesive Type A)、およびアミノ基とポリメチルシロキサン共重合体と脂肪族とイソプロパノールの混合溶媒の当量から成る液体シリコンの MDX-4-4159 の混合物を高分子性コーティング材として用いた。シラスチック・メディカルアドヒージブシリコンタイプ A (Silastic® Medical Adhesive Silicone Type A) だけでは満足の良い表面が形成されないが、一方、MDX-4-4159 のみでは表面に粘着性のフィルムが形成されない。しかし、これら二つのシリコンを 1:1 の割合で混合したものを使用すると、希望の生物適合性特

徴を持った薄膜を形成するコーティング材ができる。前記シラスチック® (Silastic) は結合材として機能し、一方、前記 MDX-4-4159 は表面に潤滑性を付与する。さらに、この MDX-4-4159 は、抗凝固剤の放出を長期化させる。

コーティング材は、シラスチック® メディカルアドヒージブタイプ A (Silastic® Medical Adhesive Type A)、を 2.5 ml MDX-4-4159 添加 THF 5.5 ml 中に分散し調製した。AgSD 4g をエタノール 30 ml に懸濁し、CHA 2g をエタノール 10 ml 中に溶解した。この AgSD 懸濁液を前記シリコン分散液と混合し、この混合物を攪拌しながら最後に前記 CHA 溶液を添加した。上記処方において、5% NRP または 5% DMAc のいずれかをエタノールの代わりに用いることができる。

上述の如く調製したコーティング剤を用いて、シリコン、ポリウレタンおよびゴム基質で製造したカテーテルにコーティングした。前記コーティングは、実施例 2 に記載のように、浸漬と乾燥に

よって行った。以下の表 XV に結果を示した。

表 XV

シリコン・ポリウレタンおよびゴムコーティングしたシリコン・ポリウレタンおよびゴム静注用カテーテルおよびスルファジアジン・クロルヘキシジンを含むシリコン膜形成カテーテルの抗凝固力

カテーテルサイズ	カテーテル 薬剤	治性の 日数
ポリウレタン静注用	CHA	2
ポリウレタン静注用	AgSD + CHA	4
ゴム尿管用	AgSD	2
ゴム尿管用	AgSD + CHA	4
シリコン尿管用	AgSD	3
シリコン尿管用	AgSD + CHA	4

* バイオアッセイ A で測定。尿管カテーテルのブッセイに用いた接種菌は、表皮上球菌 (Staph. ep.) と大腸菌 (E. coli) の 1:1 混合物の 10⁴ C.F.U. である。黄色ブドウ球菌 (Staph. aureus) 10⁴ C.F.U. を静注用カテーテルの検査に用いた。

実施例 1-9

2 ml トリブシカーゼ・ゲル・ブロス (TSB) 中に 10³ コロニー形成単位 (C.F.U.) を含有する黄色ブドウ球菌 (Staph. aureus) 培養液に対し、種々の割合でスルファジアジンとクロルヘキシジン溶液を添加した後、この培養液を対照培養液とともに 37°C でインキュベートした。一定分量 0.1 ml をこれらの培養液の中から 1 時間後に取り出し、10 ml に希釈、1:100 の希釈とした。この希釈試料 0.2 ml を血液凝集プレート上で凝固培養し、インキュベーション 24 時間後にコロニー計数を行った。以下の表 XVI にこれらの結果を示した。

以下余白

表 X.VI

黄色ブドウ球菌 (Staph. aureus) に対するスルファジジン類 (AからD) とクロルヘキシジン (E) の殺菌効果を比較する試験結果

濃度 $\mu\text{g} / 2 \text{ ml}$ A, E S D \pm CHA	1時間後の細菌増殖 コロニー形成単位
0	100 H ₂ O
25 μg	75 μg
50 μg	50 μg
75 μg	25 μg
87.5 μg	12.5 H ₂ O
100 μg	0
0	0

実施例 2.0

ゴム手袋のコーティング

ゴム手袋の指部を洗浄乾燥した。細粒ミストスプレーのコーティング溶液でこれらにスプレーし、手袋表面に均一な厚さのコーティングを行い手袋表面を完全に固らせ滴りおちることのないように充分にスプレーした。1%シラスチック・メディカルアドヒシブタイプA (Silastic® Medical)

Adhesive Type A) とシリコンMDX-4-4159 1%を酢酸エチルに溶解後、この中にそれぞれクロルヘキシジン酢酸とスルファジジン類を溶解し分散させ、調剤コーティング溶液を調製した。このコーティングを24時間固乾し、以下の試験を用いて、この手袋を検査した。

経理済手袋指部を培養試験管の先端に広げ、スプレーコーティング処理した面をカップ型の内側に向けた。黄色ブドウ球菌 (Staph. aureus) を 10^4 コロニー形成単位含有するTSB 3.0 ml をそれぞれの指内に入れた後、37℃の水浴シェーカー中に金てを入れた。15分、1時間、2時間および4時間において試料を取り出し $1-10$ に希釈後この溶液を2.0 ml、血液培養に入れた。試験の結果を以下の表X.VIIに要約した。

以下空白

本試験法によりコーティングされた手袋は動きが自由かつ高品質のゴム手袋に要求されるその他全てを満たしていた。

実施例 2.1

ゴム手袋の指部を洗浄乾燥後、細粒ミストのコーティング溶液でスプレーし手袋表面を完全に湿らせるが滴り落ちる程ではなく均一にコーティングする。1%シラスチック・メディカルアドヒシブタイプA (Silastic® Medical Adhesive Type A) と前記シリコンMDX-4-4159 1%を酢酸エチルに溶解し、次にその中にそれぞれ前記クロルヘキシジンとスルファジジン類を溶解または分散させることによって前記コーティング溶液を調製した。このコーティングを24時間固乾しこの手袋について下記の試験を行った。

経理済手袋指部を培養試験管の先端に広げ、スプレーコーティング処理した面をカップ型の内側に向けた。カンディダ菌 (Candida albicans) を 10^4 コロニー形成単位含有するTSB 3.0 ml をそれぞれの指内に入れた後、37℃の水浴シェ

表 X.VII

殺菌をコーティングした手袋の黄色ブドウ球菌 (Staph. aureus) に対する試験結果

コーティング液成分	1.5分	1時間	2時間	4時間
無し (対照)	12,000	15,000	20,000	50,000
クロルヘキシジン (1%)	100	0	0	0
スルファジジン (2%)	3,300	200	0	0
スルファジジン (1%)	0	0	0	0
クロルヘキシジン (1%)	0	0	0	0

ーカー中に全てを入れた。15分、1時間、2時間および4時間後に試料を取り、1-10に希釈後の溶液を2.0 ml、血液寒天に入れた。検査の結果を以下の表XVIIに要約した。

以下余白

表 X VII

実物をコーティングした手袋のインジカ
(*Candida albicans*) に対する抵抗力

コーティング溶液で塗布	培養液中コロニー数			
	1.5分	1時間	2時間	4時間
無し (対照)	1,400	2,000	4,000	6,000
クロルヘキシジン (1%)	75	0	0	0
スルファジアジン (2%)	1,650	1,500	1,500	2,200
スルファジアジン (1%)				
ナトリウムヘキシジン (1%)	0	0	0	0

実施例20のように、本処理方法によりコーティングされた手袋は動きが自由でかつ高品質の手袋に要求されるその他の全てを満足していた。

実施例21

ゴム手袋の指部を洗浄し乾燥した。細粒ミストスプレーのコーティング溶液で1から3度以下スプレーし、手袋表面を完全に濡らせるが滴り落ちる程ではなく均一にコーティングした後、24時間手袋を乾燥した。4日目手袋に菌落粉末を吹き付け、均一のコーティングを形成した。

コーティング組成物は、以下の成分を含有するように調製した。

- 1%MDX-44159 + 1%シラスチックメディカルアドヒーズンタイプA (Silastic® Medical Adhesive Type A) + 1%CHA + 1%AgSD + 2%スターチ基剤打粉 (酢酸エチル中)
- 1%CHA + 1%AgSD + 2%打粉 (エタノール中)
- 1%クロルヘキシジナルコン酸 (CHG)

+ 1%AgSD + 2%打粉 (エタノール中)

4. CHA + AgSD + 打粉の等重量比混合物
上述の実施例16に述べた処理法に従いコーティングした手袋を検査した。結果を表XVIIIに示した。

表 X VIII

実物をコーティングした手袋の
黄色ブドウ球菌に対する抵抗力

コーティング溶液	培養液中コロニー数	
	1.5分	1時間
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	0	0
無し (対照)	12,000	15,000

手術用手袋および検査用手袋を含めその他の医療用手袋で、ポリウレタン、ポリエチレン、ポリプロピレンおよびポリビニルアセタートのような他の材料で製造された手袋も、本発明の工程に従

いコーティングできる。

さらに、乾燥粉末工程およびエタノールのような溶媒を用いるいわゆる湿式粉末工程の方式において、粉末抗菌剤と打ち粉を狭々に選別できしかもその順番はどのようなものであってもよい。

実施例2.3

本実施例は、永続性シリコン乳剤含有コーティング組成物による医療用手袋のコーティングを例示するものである。

スカーチ基剤の打ち粉1.5gを脱イオン水50mlに懸濁する。次に、微粒子としたスルファジン銀2gを懸濁した脱イオン水4.5mlと前記懸濁液を混合する。この混合物に対し、3.5%ジメチルシロキサン含有シリコン乳剤、E-48 (ダウコーニング社 (Dow Corning Company) 販売) 0.5ccを添加する。最後に、2.0%クロルヘキシジンアルコール溶液5ccを添加しこの混合物を撹拌し均一の懸濁液とする。

洗浄済のゴム手袋指部をこの混合液に入れ1分間風乾すると、指部性に適した抵抗性のコーティ

ングができる。

実施例2.4

ゴム製尿管カテーテル類に、一連の抗菌剤を含むコーティングを行った。5%N.E.P.と9.5%TH.D.から成る溶液中に5%グロペラサン® (Glo-Pellthane®) 0.0A.B.含有コーティング溶液を調製した。カテーテル類を前記溶液に浸し均一にコーティングした後、溶液除去のため24時間乾燥した。単独で使用する時には、前記A.B.値は5%濃度で用いた。薬剤を組み合わせる時には、C.H.A.と同様乾燥濃度は2%であった。銀塩は全て、モーターと乳棒で撹拌するかまたは微粒子等級の物質を輸入することによって、非常に細かく分散した。各カテーテル切片1cmを3個、蒸留水で洗淨 (Saph. spi.) と大腸菌 (E. coli) の1:1混合物を10°C.F.U.接種した菌液寒天プレートに中央に入れ、プレート1枚につき1切片とした後、37°Cで24時間インキュベーションし阻止帯を測定した。以下の表XXに結果を示す。

●コーティング不良のため1日後に実験を中止した。

実施例2.5

ペラサン® (Pellthane®) 2363-904で製造された静注用カテーテルに、一連の抗菌剤を含むコーティングを行った。6%グロペラサン® (Glo-Pellthane®) 2363-80AB、および5%N-エチル-2-ヒドロキシドロン (N.E.P.) と9.5%チトラヒドロフラン (T.H.F.) から成る溶液に薬剤を含有するコーティング溶液を調製した。単独で用いる場合、A.B.値は5%の濃度で用いた。C.H.A.と組み合わせる時、それぞれを2%濃度で用いた。カテーテルを前記溶液に浸し、用具上に均一のコーティングを作製後、溶液除去のため24時間乾燥させた。

各カテーテルの切片1cmを3個、蒸留水で洗淨 (Saph. spi.) と10°C.F.U.を接種した血液寒天プレートに中央に入れ、プレート1枚につき1切片とした後、24時間後37°Cで阻止帯を測定した。3回測定した平均として表わした結果を以下の表XXに示した。

表 XX

薬物をコーティングした尿管カテーテルの蒸留水で洗淨 (Saph. spi.) と大腸菌 (E. coli) に対する抗菌力

カテーテル上の薬剤	阻止帯 (mm)					日数
	1	2	3	4	5	
クロルヘキシジン (CHA)	18	23	15	16	15	14
酢酸銀	12	13	12	12	12	11
酢酸銀+CHA	20	21	14	14	12	12
安息香酸銀	13	12	10	11	11	12
安息香酸銀+CHA	18	20	12	13	13	14
カルボン酸銀	13	12	12	12	12	13
カルボン酸銀+CHA	20	23	19	12	13	13
コウ素酸銀	10	9	0	0	0	0
コウ素酸銀+CHA	18	20	15	14	14	15
ラウリン酸銀+CHA	22	24	19	18	18	17
プロテイン銀	10	9	0	0	0	0
プロテイン銀+CHA	26	26	15	16	16	17
パルミチン酸銀+CHA	26	26	23	18	18	18
塩化銀	11	5	6	10	10	10
塩化銀+CHA	20	15	14	15	15	15
酸化銀	14	12	11	12	12	12
酸化銀+CHA	22	25	15	14	15	15
スルファジン銀	8	8	7	10	10	10
スルファジン銀+CHA	20	15	15	15	16	16
タンニン酸銀+CHA	20	-	-	-	-	-

表 X V I

薬物をコーティングした静注用カテーテルの黄血
ブドウ糖液 (Glucose) に対する阻害力

カテーテル上の薬物	阻止率 (%)				
	1	2	3	4	5
クロルヘキシジン (CHA)	15	12	12	9	9
酢酸銀	16	8	10	9	8
酢酸銀 + CHA	18	11	11	14	11
安息香酸銀	12	8	11	10	12
安息香酸銀 + CHA	18	11	25	13	13
カルボン酸銀	11	7	10	10	10
カルボン酸銀 + CHA	17	12	17	13	13
ヨウ素酸銀	7	0	6	0	0
ヨウ素酸銀 + CHA	18	12	17	12	8
ラウリン酸銀 + CHA	25	13	21	15	12
プロテイン銀	10	0	0	0	0
プロテイン銀 + CHA	19	11	12	12	9
塩化銀	9	5	6	3	3
塩化銀 + CHA	18	11	17	13	13
酸化銀	11	7	10	9	9
酸化銀 + CHA	20	10	13	12	14
スルファジアジン銀	13	5	8	9	7
スルファジアジン銀 + CHA	16	11	15	14	13
クエン酸銀 + CHA	19	-	-	-	-

に入れ、プレート一枚に付き切片1個とした後、
24時間後37℃で阻止率を測定した。3回測定
の平均として表わした結果を以下の表X V IIに示
した。

以下余白

*コーティング不良のため1日後に実験を中止し
た。

実施例 25

ペレサン® (Pelletsan®) 2363-904で製造さ
れた静注用カテーテルに一遍の抗菌剤を含むコー
ティングを行った。5%グアペレサン® (Dow
Pelletsan®) 2363-85AE、および5%N-エチ
ル-2-ピロリドン (N E P) と8.5%テトラヒ
ドロフラン (THF) から成る有機溶媒系溶液を含有
するコーティング溶液を調製した。単独使用の場
合、A 8塩は5%の濃度で用いた。CHAと組み
合わせる時には、それぞれ2%濃度で用いた。カ
テーテルを前記溶液に浸し用具上に均一のコー
ティングを作製後、溶媒除去のため24時間乾燥さ
せた。

各カテーテル切片1cmをT S Bに浸漬し水浴シ
ューカー中で37℃でインキュベートした。0、
3、6、9、12日の間隔で、各群から切片3個
を取り出し、黄色ブドウ糖液 (Glucose) 中
に10×C F Uを接種した無菌濾過プレートに中央

表 X V II

トリファンカーゼダイズ菌存在下における薬物
コーティング静注用カテーテルの黄血ブドウ糖液
(Glucose) に対する阻害力

カテーテル上の薬物	阻止率 (%)			
	3	6	9	12
クロルヘキシジン (CHA)	14	12	12	11
酢酸銀	9	9	9	9
酢酸銀 + CHA	15	11	12	10
安息香酸銀	10	10	10	10
安息香酸銀 + CHA	13	10	12	12
カルボン酸銀	10	10	12	10
カルボン酸銀 + CHA	14	13	13	12
ヨウ素酸銀	2	0	0	0
ヨウ素酸銀 + CHA	15	15	12	10
ラウリン酸銀 + CHA	26	15	15	15
プロテイン銀	8	0	0	0
プロテイン銀 + CHA	15	12	15	15
パルミチン酸銀 + CHA	26	15	15	17
塩化銀	5	6	6	6
塩化銀 + CHA	20	13	13	14
酸化銀	9	9	9	9
酸化銀 + CHA	13	12	12	12
スルファジアジン銀	9	9	9	9
スルファジアジン銀 + CHA	19	14	12	12
酸化第一銅	4	0	0	0
酸化第一銅 + CHA	17	13	12	12

実施例2.7

ペレサン® (Pelletsan®) 2353-90Aで製造された静注用カテーテルに一定の抗菌剤を含むコーティングを行った。3%ダウベレサン® (Dow Pelletsan®) 2353-80A2、および5%N-エチル-2-ピロリドン (NED) と3.5%テトラヒドロフラン (THF) から成る溶媒中薬物を含有するコーティング溶液を調製した。AとSは炭粒子とし、カルボン酸根はモーターと乳母で完全に粉砕し超微細粒子径とした。前記カテーテルをこの溶液に浸し用鼻上に均一のコーティングを行った後、溶媒除去のための乾燥させた。

実施例2.6に記載の操作方法に従い、各カテーテルの切片1cmを処理し試験した。活性保持最大時間として表わした結果を、下記の表XXIIIに示した。

以下余白

表XXIII

異なる薬物でコーティングしたカテーテル膜 (静注用ポリウレタン) のTSS培養 (黄色ブドウ球菌 (Staph. aureus)) 中における抗菌力経時	コーティング溶液中薬物	活性保持日数
解 析		0
AとS D (5%)		1
CHA (1%)		3
AとS D + CHA		5
(1% + 1%)		
カルボン酸根 + CHA		5
(1% + 1%)		

上述の実施例は、本発明の主旨の適用を例示したものである。本発明の意図および範囲から逸脱することなく数多くの変更、工程、または組成物が当業者によって生みだされるであろう。

〔発明の効果〕

本発明は、以上説明したように構成されているので、以下に記載されるような効果を奏する。

一定の活性率を維持・制御しながら医療機器・器具・用具に抗菌活性を賦与するような感染抵抗性の医療機器・器具・用具を提供するための改良された方法を提供することができる。

また、すぐれた抗菌特性を有する感染抵抗性の医療機器・器具・用具を提供することができる。

加えて医療機器・器具・用具に抗菌性の被覆を施す場合に有用な抗菌性組成物を提供することができる。

代理人亦理士 三 澤 正 義

第1頁の続き

④Int.Cl. ³	識別記号	序内整理番号
A 61 L 17/00		6971-4C
27/00	C	6971-4C
29/00	B	6971-4C
31/00	B	6971-4C
// A 61 F 6/04		
6/06		
C 08 L 75/04	NFZ	7602-4J
C 09 D 175/04	PHW	7602-4J
		7603-4C A 61 F 5/46

優先権主張 ④1988年2月11日④米国(US)④J54,820

- ④発明者 シヤンタ エム、モダ アメリカ合衆国 07681 ニュージャージー州 リバーエ
ツジ ハウランド アベエニユー 184
④発明者 レスター エー、サン アメリカ合衆国 10960 ニューヨーク州 ニヤツク ロ
バス ーレンス ストリート 7

手続補正書

平成元年5月10日

5. 補正命令の日付 日 発

6. 補正の対象

明細書全文

7. 補正の内容

全文訂正明細書の通り

特許庁長官 殿

1. 事件の表示
平成元年特許願第33513号

2. 発明の名称
感染抵抗性組成物、医療機器及び
表面並びに感染抵抗性組成物、
医療機器及び表面の調整、使用方法

3. 補正をする旨
事件との関係 特許出願人

住所 アメリカ合衆国 10032

ニューヨーク州 ニューヨーク

ウェスト 168番 ストリート 630

名称 ザ トラスティーズ オブ コロンビア

ユニバーシティ イン ザ シティ

オブ ニューヨーク

代表者 ジャック エム、グラノビッツ

国籍 アメリカ合衆国

4. 代理人

住所 東京都港区西新町7-10-14 大誠ビル

氏名 井田士(株)三 藤 正 敏



【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第2区分

【発行日】平成5年(1993)8月10日

【公開番号】特開平2-17071

【公開日】平成2年(1990)1月22日

【年号号数】公開特許公報2-171

【出願番号】特願平1-33513

【国際特許分類第5版】

A61L 15/44
 17/00 7038-4C
 27/00 C 7038-4C
 29/00 B 7038-4C
 31/00 B 7038-4C

// A61F 6/04
 6/06
 G08L 75/04 NFZ 7602-4J
 G09D 175/04 FRM 7602-4J

【F I】

A61L 15/03 7108-4C
 A61F 5/43 7807-4C
 5/46 7807-4C

手 続 補 正 書

平成4年7月13日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

平成1年特許第33513号

2. 発明の名称

感染抵抗性組織物、医療機器、カテーテル
 及びその製造方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 アメリカ合衆国 10032
 ニューヨーク州 ニューヨーク
 ウェスト 168番 ストリート 630
 名 称 ザ トキステイブズ オブ コロンビア
 ユニバーシティ イン ザ シティ
 オブ ニューヨーク

代表者 ジャック エム. グラノビッツ

国 籍 アメリカ合衆国

4. 代理人

住 所 東京都新宿区西新宿7-10-1(大城ビル)
 氏 名 弁 理 士 (8141) 三 澤 正 哉

5. 補正命令の日付 日 期

6. 補正の対象

平成1年5月10日付発出の全文訂正明細書の
 発明の名称及び特許請求の範囲の欄

7. 補正の内容

- (1) 発明の名称を「感染抵抗性組織物、医療機器、
 カテーテル及びその製造方法」と訂正する。
 (2) 特許請求の範囲を到底の通り訂正する。

以 上

第1実施

管状請求項の製造

1. 医用ポリウレタンと、医用シリコンと生体で分解可能なポリマーとこれらの混合物とから成る管から選択されるマトリックス形成用重合材料を最低1種類の溶媒に分散することによって塗膜ビヒクルを製造し、最低1種類の抗菌剤をその塗膜ビヒクルに挿入して被覆組成物を形成し、表面に被覆組成物を塗布し、塗膜を乾かす過程から成る感染抵抗性組成物の製造。

2. 抗菌剤が銀又は銅とピグアニドの混合物である請求項1に記載の方法。

3. 塗膜ビヒクルにポリ乳酸を含む請求項1に記載の方法。

4. 塗膜ビヒクルに医用ポリウレタンを含み、さらに医用ポリウレタンの被覆に医用シリコンを塗布する工程を含む請求項1に記載の方法。

5. 組成物は伸縮性PTFEで内部に空隙を有するものでつくられたものであり、塗膜ビヒクルは医用ポリウレタンと生体内で分解可能なポリマー

によって成り、また抗菌剤はピグアニド、ピラシル、又は両者の組合せたものから選択し、滅菌によって被覆成分を前記空隙内に引込む請求項1に記載の方法。

6. 組成物が内部に空隙を有する伸縮性PTFE血管移植片であり、空隙の大部分が1重量部分の医用ポリウレタン、1重量部分のポリ乳酸、1重量部分のクロルヘキシジンセテート及び3重量部分のピラシルから成る塗膜を含む請求項1に記載の方法。

7. クロルヘキシジンとその塩から成る群から選択される物質と、スルファジアジン、酢酸銀、安息香酸銀、炭素酸銀、ウラリル酸銀、蛋白質銀、塩化銀、パルミチン酸銀、酸化した、炭酸銀及び酢酸銀から成る群から選択される銀塩との混合物をつくり、混合物を医療機器の表面に塗布することから成る感染抵抗性医療機器の製造。

8. 混合物がクロルヘキシジン又はその塩と銀塩とを1:9乃至9:1の重量比で含有する請求項7に記載の方法。

9. 医療機器が伸縮性PTFE材料からなり、アルコールTHF(10:90)中にスルファジアジンナトリウム、クロルヘキシジンセテート及び、生体内で分解可能なポリマーを溶解させた後に医療機器を浸す段階と、それに続いて医療機器をアルコール性酢酸溶液に浸す第二の段階とからなる請求項7に記載の方法。

10. 医療機器が手袋である請求項7に記載の方法。

11. 混合物がさらに潤滑パウダーを含む請求項10に記載の方法。

12. 混合物がさらに医用シリコンを含む請求項10に記載の方法。

13. 最低1種類の溶媒中の医用ポリウレタンと抗菌剤とを含む塗膜からなる感染抵抗性組成物。

14. 最低1種類の溶媒中の医用ポリウレタンと抗菌剤とを含む塗膜ビヒクルを塗布した感染抵抗性カテーテル。